

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

Retrieved Record :

=&gt; d 113 bib ab gi 1

L13 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 1998 DERWENT INFORMATION LTD

AN 93-140347 [17] WPIDS

DNC C93-062772

TI New 2-(2-(sulphamoyl alkyl) pyrrolidinyl-thio) carba-penem derivs. -  
active against resistant Gram negative and positive bacteria, are  
stable to beta-lactamase and DHP-I.

DC B02

PA (BANY) BANYU PHARM CO LTD

CYC 1

PI JP 05078360 A 930330 (9317)\* 41 pp &lt;--

ADT JP 05078360 A \*\*\*JP 92-42435 920131\*\*\*

PRAI \*\*\*JP 91-31560 910131\*\*\*

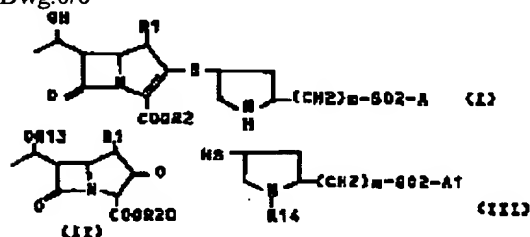
AB JP05078360 A: UPAB: 931025

2-(2-(Sulphamoylalkyl) pyrrolidinylthio) carbapenem deriv. of  
formula (I), their pharmaceutically acceptable salts and the esters  
are new. In (I), R1 = H or methyl; R2 = H or negative electric  
charge; m=0-4; A = -N(R3)R4(R3 and R4 = H, lower alkyl, lower  
alkenyl, lower alkynyl, -(CH2)n-N(R5)R6(R5 and R6 = H or lower  
alkyl, n = 1-3), or -(CH2)n-N+(R7)(R8)R9(R7, R8 and R9 = lower  
alkyl); or R3 and R4 may together form -(CH2)p- (p=2-5)), or gp. (i)  
(B=O, S sulphinyl, sulphonyl, -N(R10)-(R10 = lower alkyl opt.  
substd. by carboxyl, carbamoyl, di-(lower alkyl)-carbamoyl, (lower  
alkoxy)-carbonyl, cyano, amino, di-(lower alkyl)-amino or OH; H;  
lower alkenyl; lower alkynyl; lower alkanoyl; carbamoyl; di-(lower  
alkyl)-carbamoyl; or (lower alkoxy)-carbonyl), or -N+  
(R11)(R12)-(R11 = lower alkyl, R12 = lower alkyl opt. substd. by  
carboxyl, carbamoyl, di-(lower alkyl)-carbamoyl, (lower  
alkoxy)-carbonyl, cyano, amino, di-(lower alkyl)-amino or OH, lower  
alkenyl or lower alkynyl)).

(I) is prepd. by reacting a cpd. of formula (II) or the deriv.  
with a cpd. of formula (III), opt. followed by deprotection.

USE/ADVANTAGE - (I) exhibits antibacterial activities against  
sensitive or resistant Gram-positive and Gram-negative bacteria. (I)  
is stable to beta-lactamase and DHP-I.

Dwg.0/0



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-78360

(43) 公開日 平成5年(1993)3月30日

(51) Int.Cl. <sup>3</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 477/00				
A 6 1 K 31/40	A D Z	7252-4C 7019-4C	C 0 7 D 487/ 04	1 3 4

審査請求 未請求 請求項の数8(全 41 頁)

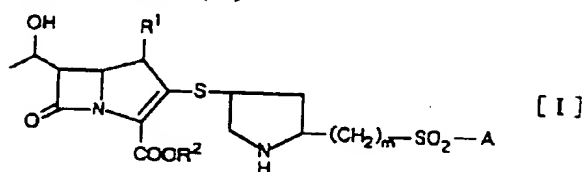
(21) 出願番号	特願平4-42435	(71) 出願人	000005072 萬有製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号
(22) 出願日	平成4年(1992)1月31日	(72) 発明者	中川 晋 愛知県岡崎市上六名3丁目9番地1 萬有 製薬株式会社岡崎研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平3-31560	(72) 発明者	中野 文雄 愛知県岡崎市上六名3丁目9番地1 萬有 製薬株式会社岡崎研究所内
(32) 優先日	平3(1991)1月31日	(72) 発明者	小野 純 愛知県岡崎市上六名3丁目9番地1 萬有 製薬株式会社岡崎研究所内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-[2-(スルファモイルアルキル)ピロリジニルチオ]カルバベネム誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 下記式 (I)

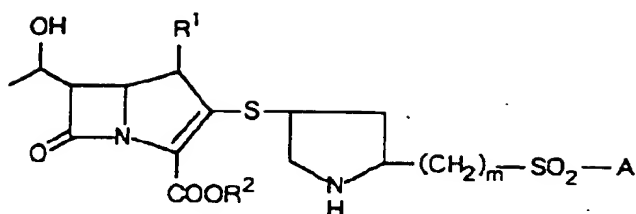


【式中、R<sup>1</sup> は水素原子またはメチル基、R<sup>2</sup> は水素原子または陰電荷、mは0ないし4の整数、Aは式-N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup> (式中、R<sup>3</sup> およびR<sup>4</sup> は水素原子、低級アルキル基などを示す) で表される基を示す] で表される化合物またはその医薬として許容される塩またはエステル、その製造法およびその用途。

【効果】 上記の化合物は、新規化合物であり、感受性・耐性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対する強い抗菌力、β-ラクタマーゼおよびDHP-Iに対する優れた安定性を有するので、抗菌剤として有用である。

【請求項1】一般式

\*

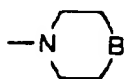


[ I ]

びR'は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、式： $-(CH_2)_n-N(R^3)R^6$ （式中、 $R^3$ および $R^6$ は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基、 $n$ は1ないし3の整数を示す）で表される基、式： $-(CH_2)_n-N^-(R^7)(R^8)R^9$ （式中、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ は同一または異なって、低級アルキル基を示し、 $n$ は前記の意味を有する）で表される基または該低級アルキル基が互いに結合して式： $-(CH_2)_p-$ （式中、 $p$ は2ないし5の整数を示す）で表される基を示す]で表される基である請求項1記載の化合物。

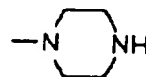
【化 3】

【化 2】



である請求項1記載の化合物。

【請求項6】(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(2S, 4S) - 2 - スルファモイルメチルピロリジン-4-イルチオ] - 1 - カルバベン-2-エム-3-カルボン酸、(1R, 5S, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル-2 - [(2S, 4S) - 2 - スルファモイルメチルピロリジン-4-イルチオ] - 1 - カルバベン-2-エム-3-カルボン酸、(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (N-メチルスルファモイルメチル)ピロリジン-4-イルチオ] - 1 - カルバベン-2-エム-3-カルボン酸、(1R, 5S, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル-2 - [(2S, 4S) - 2 - (N-メチルスルファモイルメチル)ピロリジン-4-イルチオ] - 1 - カルバベン-2-エム-3-カルボン酸、(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [N-[2-(N-メチルアミノ)エチル]スルファモイルメチル]ピロリジン-4-イルチオ] - 1 - カルバベン-2-エム-3-カルボン酸、(1R, 5S, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル-2 - [(2S, 4S) - 2 - [N-[2-(N-メチルアミノ)エチル]スルファモイルメチル]ピロリジン-4-イルチオ] - 1 - カルバベン-2-エム-3-カルボン酸。



【請求項3】一般式〔I〕で表される化合物の2位側鎖のピロリジン環の立体配置が、(2' S, 4' S)または(2' R, 4' R)である請求項1記載の化合物。

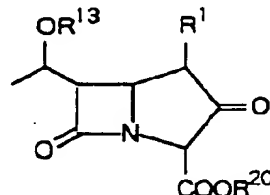
【請求項4】 Aが式： $-N(R')R'$ 〔式中、 $R'$ およ 50

3

酸、(5R, 6S)-6-[ (R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[ (2S, 4S)-2-(1-ピペラジニルスルホニルメチル)ピロリジン-4-イルチオ]-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸または(1R, 5S, 6S)-6-[ (R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-[ (2S, 4S)-2-(1-ピペラジニルスルホニルメチル)ピロリジン-4-イルチオ]-1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸である請求項1記載の化合物。

【請求項7】一般式

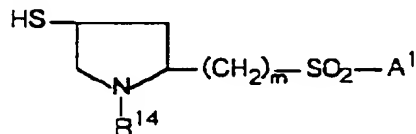
【化4】



【II】

【式中、R<sup>1</sup>は水素原子またはメチル基、R<sup>13</sup>は水素原子または水酸基の保護基、R<sup>20</sup>は水素原子またはカルボキシル基の保護基を示す】で表される化合物またはその反応性誘導体と一般式

【化5】

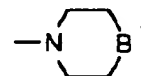


【III】

【式中、R<sup>14</sup>は水素原子またはイミノ基の保護基、mは0ないし4の整数、A<sup>1</sup>は式：-N(R<sup>30</sup>)R<sup>40</sup>【式中、R<sup>30</sup>およびR<sup>40</sup>は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基もしくはイミノ基の保護基、式：-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>50</sup>)R<sup>60</sup>【式中、R<sup>50</sup>およびR<sup>60</sup>は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基またはアミノ\*

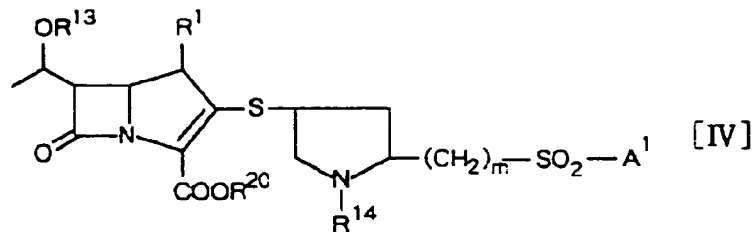
10

\*基もしくはイミノ基の保護基、nは1ないし3の整数を示す)で表される基、式：-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>【式中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は同一または異なって、低級アルキル基を示し、nは前記の意味を有する)で表される基または該低級アルキル基が互いに結合して式：-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-【式中、pは2ないし5の整数を示す)で表される基を示す】で表される基または式：【化6】



【式中、B<sup>1</sup>は酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、式：-N(R<sup>100</sup>)-【式中、R<sup>100</sup>は保護されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、保護されていてもよいアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基および保護されていてもよい水酸基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルカノイル基、カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基またはイミノ基の保護基を示す)で表される基または式：-N(R<sup>11</sup>)R<sup>120</sup>-【式中、R<sup>11</sup>は低級アルキル基、R<sup>120</sup>は保護されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、保護されていてもよいアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基および保護されていてもよい水酸基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基または低級アルキニル基を示す)で表される基を示す】で表される化合物とを反応させて、一般式【化7】

【化7】

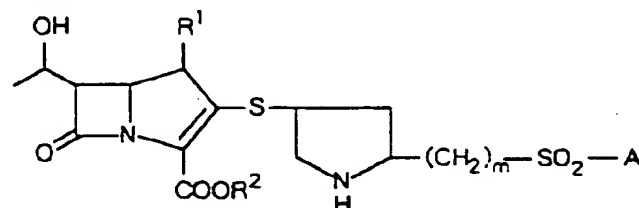


【IV】

【式中、R<sup>1</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>30</sup>、A<sup>1</sup>およびmは前記の意味を有する】で表される化合物とし、要すれば、一般式【IV】の化合物の保護基を除去することを特徴とす

る、一般式

【化8】

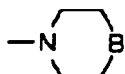


【I】

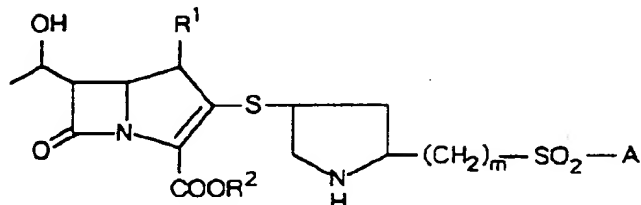
5

〔式中、 $R^2$ は水素原子または陰電荷、 $A$ は式： $-N(R^3)R^4$ （式中、 $R^3$ および $R^4$ は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、式： $-(CH_2)_n-N(R^5)R^6$ （式中、 $R^5$ および $R^6$ は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基を示し、 $n$ は前記の意味を有する）で表される基、式： $-(CH_2)_p-N^+(R^7)(R^8)R^9$ （式中、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および $p$ は前記の意味を有する）で表される基または該低級アルキル基が互いに結合して式： $-(CH_2)_p-$ （式中、 $p$ は2ないし5の整数を示す）で表される基を示す〕で表される基または式：

〔化9〕

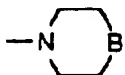


〔式中、 $B$ は酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、式： $-N(R^{10})-$ （式中、 $R^{10}$ はカルボキシル基、カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイ \*



〔式中、 $R^1$ は水素原子またはメチル基、 $R^2$ は水素原子または陰電荷、 $m$ は0ないし4の整数、 $A$ は式： $-N(R^3)R^4$ （式中、 $R^3$ および $R^4$ は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、式： $-(CH_2)_n-N(R^5)R^6$ （式中、 $R^5$ および $R^6$ は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基、 $n$ は1ないし3の整数を示す）で表される基、式： $-(CH_2)_p-N^+(R^7)(R^8)R^9$ （式中、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ は同一または異なって、低級アルキル基を示し、 $p$ は前記の意味を有する）で表される基または該低級アルキル基が互いに結合して式： $-(CH_2)_p-$ （式中、 $p$ は2ないし5の整数を示す）で表される基を示す〕で表される基または式：

〔化11〕



〔式中、 $B$ は酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、式： $-N(R^{10})-$ （式中、 $R^{10}$ はカルボキシル基、カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アミノ基、ジ低級アルキルアミノ基および水酸基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルカノイル基、カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基または低級アルコキシカルボニル基を示す）

6

\*ル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アミノ基、ジ低級アルキルアミノ基および水酸基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルカノイル基、カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基または低級アルコキシカルボニル基を示す）で表される基または式： $-N^+(R^{11})(R^{12})-$ （式中、 $R^{11}$ は低級アルキル基、 $R^{12}$ はカルボキシル基、カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アミノ基、ジ低級アルキルアミノ基および水酸基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基または低級アルキニル基を示す）で表される基を示す〕で表される基を示し、 $R^1$ および $m$ は前記の意味を有する〕で表される化合物またはその医薬として許容される塩またはエステルの製造法。

〔請求項8〕一般式

〔化10〕

〔I〕

で表される基または式： $-N^+(R^{11})(R^{12})-$ （式中、 $R^{11}$ は低級アルキル基、 $R^{12}$ はカルボキシル基、カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アミノ基、ジ低級アルキルアミノ基および水酸基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基または低級アルキニル基を示す）で表される基を示す〕で表される化合物またはその医薬として許容される塩またはエステルを有効成分とする抗菌剤。

〔発明の詳細な説明〕

〔0001〕

〔産業上の利用分野〕本発明は、新規なカルバペネム（7-オキソ-1-アザビシクロ〔3.2.0〕ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸）化合物、該化合物を有効成分として含有する抗菌剤および該化合物の製造方法に関する。

〔0002〕

〔従来の技術〕近年、ペニシリン類およびセファロsporin類と同じβ-ラクタム環を持ちながら、これらと基本骨格の異なった新規なβ-ラクタム抗生物質が次々と天然から発見されている。

〔0003〕

例えばストレプトミセス・カトレア（*Streptomyces cattleya*）の醗酵より単離されたチエナマイシン（thienamycin）〔ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサ

エティ (J. Am. Chem. Soc.), 第100巻, 6491頁 (1978年) のような天然由来のカルバペネム化合物が挙げられる。チエナマイシンは、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して、広範囲にわたり優れた抗菌スペクトルと強い抗菌力を有するので、有用性の高いβ-ラクタム剤としての開発が期待された。しかしながら、チエナマイシンそのものが化学的に不安定であり、またある種の生体内酵素、例えば腎デヒドロペプチダーゼI (以下、DHP-Iと略す) により分解されて、その抗菌活性の効力を減じ、尿中回収率が低いことが報告されている [アンチマイクロビアル アジェント アンド ケモセラピー (Antimicrob. Agents Chemother.), 第22巻, 62頁 (1982年); 同, 第23巻, 300頁 (1983年)]。

【0004】メルク (Merck) 社では、チエナマイシンの優れた抗菌活性を維持し、且つ、その化学的安定性の確保を狙って、数多くのチエナマイシン類縁体を合成した。その結果、チエナマイシンのアミノ基をホルムイミドイル化したイミベネム (imipenem) [ジャーナル オブ メディシナル ケミストリイ (J. Med. Chem.), 第22巻, 1435頁 (1979年)] が医薬品としての実用化に至った。

【0005】イミベネムは、種々の菌種に対してチエナマイシンと同程度以上の抗菌活性およびβ-ラクタマーゼ抵抗性を保持し、特に緑膿菌に対しては、その抗菌作用が2~4倍優れている。また、イミベネムの水溶液および固体としての安定性は、チエナマイシンに較べ著しく改善された。

【0006】しかしながら、イミベネムはチエナマイシン同様、人の腎臓でDHP-Iにより分解されるため、尿路感染症に使用できないだけでなく、分解産物による腎毒性を示す。そのためにイミベネムは、単独で投与することができず、シラスタチン (cilastatin) のようなDHP-I阻害剤と併用しなければならない [ジャーナル オブ アンチマイクロビアル ケモセラピー (J. Antimicrob. Chemother.), 第12巻 (Suppl. D), 1頁 (1983年)]。また、近年、イミベネムは感染症の治療および予防に頻繁に使用され、イミベネムに耐性なメチシリン高度耐性黄色ブドウ球菌やイミベネム耐性緑膿菌が臨床の場で増加しつつあり、これら耐性菌にイミベネムは十分な治療効果を示していない。

【0007】本発明に最も類似する先行技術としては、特公昭63-55514号公報があげられる。該公報には、メロベネム (meropenem; SM-733

8) を代表化合物とする、カルバペネム核の2位に2-(アミノカルボニルまたはN-モノもしくはN,N-ジ低級アルキルアミノカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ基を有するカルバペネム化合物が記載されている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】β-ラクタム抗生物質は、細菌にのみ選択毒性を示し、動物細胞に対しては影響を与えないことから、副作用の少ない抗生物質として細菌による感染症の治療に広く使用され、有用性の高い薬剤である。

【0009】しかしながら、近年、メチシリン高度耐性黄色ブドウ球菌および耐性緑膿菌が免疫力の低下した患者から難治性の感染症の起炎菌として、しばしば分離され、臨床上大きな問題になりつつある。従って、これらの耐性菌に対する改善された抗菌力を有する抗菌剤の開発、特にカルバペネム化合物においては、抗菌力の改善、DHP-Iに対する安定性の改善、腎毒性の軽減、中枢神経系に対する副作用の軽減等が強く望まれている。

【0010】また特公昭63-55514号公報に記載された化合物、特にメロベネムはDHP-Iに対する安定性が大幅に改善された。しかしながら、前記のメチシリン高度耐性黄色ブドウ球菌に対する抗菌活性は充分ではなく、より優れた抗菌活性を有するカルバペネム化合物が求められている。

【0011】本発明の特徴であるカルバペネム骨格の2位に2-(スルファモイルまたはスルファモイル低級アルキル) ピロリジン-4-イルチオ基を有するカルバペネム化合物は、文献未記載の新規な化合物であり、文献および特許出願明細書において、全く開示されておらず、また示唆すらされていない。

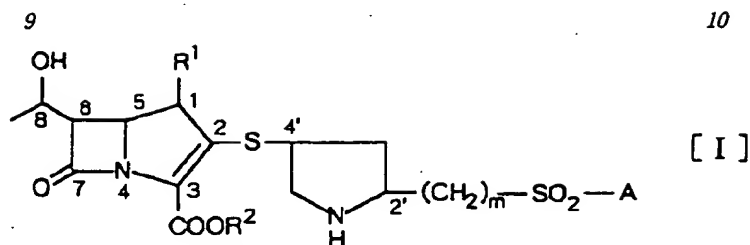
【0012】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、特にメチシリン高度耐性黄色ブドウ球菌に対して優れた抗菌力を有し、且つDHP-Iに耐性の新規なカルバペネム化合物を提供することを目的とし、鋭意研究した。その結果、カルバペネム骨格の2位に2-(スルファモイルまたはスルファモイル低級アルキル) ピロリジン-4-イルチオ基を有する新規なカルバペネム化合物が、黄色ブドウ球菌等のグラム陽性菌、緑膿菌を含むグラム陰性菌等に対して、強い抗菌力を有し、更にDHP-Iに対しても優れた安定性を示すことを見出し、本発明を完成した。

【0013】本発明は、一般式

【0014】

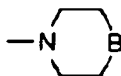
【化12】



〔式中、R¹は水素原子またはメチル基、R²は水素原子または陰電荷、mは0ないし4の整数、Aは式：-N(R³)R⁴〔式中、R³およびR⁴は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、式：-(CH₂)ₙ-N(R⁵)R⁶〔式中、R⁵およびR⁶は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基、nは1ないし3の整数を示す〕で表される基、式：-(CH₂)ₙ-N⁺(R⁷)(R⁸)R⁹〔式中、R⁷、R⁸およびR⁹は同一または異なって、低級アルキル基を示し、nは前記の意味を有する〕で表される基または該低級アルキル基が互いに結合して式：-(CH₂)ₙ-〔式中、pは2ないし5の整数を示す〕で表される基を示す〕で表される基または式：

【0015】

【化13】



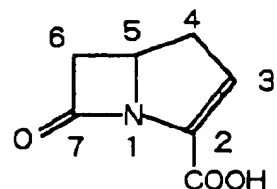
〔式中、Bは酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、式：-N(R¹⁰)-〔式中、R¹⁰はカルボキシル基、カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アミノ基、ジ低級アルキルアミノ基および水酸基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルカノイル基、カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基または低級アルコキシカルボニル基を示す〕で表される基または式：-N⁺(R¹¹)(R¹²)-〔式中、R¹¹は低級アルキル基、R¹²はカルボキシル基、カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アミノ基、ジ低級アルキルアミノ基および水酸基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基または低級アルキニル基を示す〕で表される基を示す〕で表される基を示す〕で表される化合物またはその医薬として許容される塩またはエステル、その製造法およびその用途に関するものである。

【0016】本明細書に記載された記号および用語について説明する。

【0017】本発明の化合物は、基本構造

【0018】

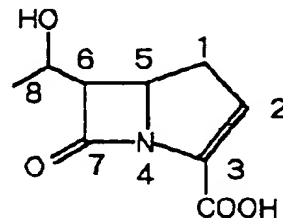
【化14】



を有し、系統的に7-オキソ-1-アザビシクロ〔3.2.0〕ヘプタ-2-エン-2-カルボン酸と呼ばれる。本明細書では、簡易化のために慣用的に広く使用されるカルバペネムに基づく番号を付し、その基本構造を1-カルバペン-2-エム-3-カルボン酸と記載する。

20 【0019】

【化15】



本発明は、カルバペネム骨格の1位、5位、6位および8位の不斉炭素原子に基づく光学異性体および立体異性体を包含するが、これら異性体で好適な化合物は、チエナマイシンのような立体配置を有する5R、6S配置(5,6-トランス)で、且つ8位の炭素原子がR配置の化合物である(5R,6S,8R)配置の化合物、または1位にメチル基を有する場合は(1R,5S,6S,8R)配置の化合物を挙げることができる。

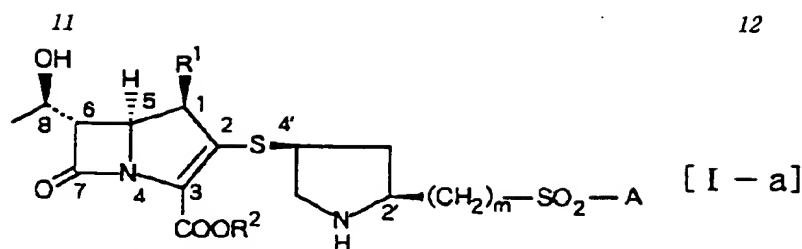
【0020】2位側鎖の2'-(スルファモイルまたはスルファモイル低級アルキル)ピロリジン-4'-イルチオ基についても、ピロリジン核の2位および4位の不斉炭素に基づく異性体を包含するが、これら異性体で好適な化合物は(2'S,4'S)配置および(2'R,4'R)配置の化合物を挙げることができる。

【0021】従って、一般式〔I〕の化合物中、好適な立体配置を有する化合物群は、一般式

【0022】

【化16】-





【式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $A$ および $m$ は前記の意味を有する】  
で表される化合物である。

【0023】低級アルキル基とは、直鎖状または分岐状の炭素数1ないし6個、好適には炭素数1ないし4個からなるアルキル基を意味し、特にメチル基、エチル基、*tert*-ブチル基等が好適である。

【0024】低級アルケニル基とは、直鎖状または分岐状の炭素数2ないし6個、好適には炭素数2ないし4個からなるアルケニル基を意味し、特にアリル基等が好適である。

【0025】低級アルキニル基とは、直鎖状または分岐状の炭素数2ないし6個、好適には炭素数2ないし4個からなるアルキニル基を意味し、特にプロパルギル基等が好適である。

【0026】低級アルカノイル基とは、直鎖状または分岐状の炭素数1ないし6個、好適には炭素数1ないし4個からなるアルカノイル基を意味し、特にホルミル基、アセチル基等が好適である。

【0027】低級アルコキシカルボニル基とは、前記の低級アルキル基が置換するオキシ基が置換したカルボニル基を意味し、好適には炭素数2ないし5個からなるアルコキシカルボニル基が挙げられ、特にメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

【0028】ジ低級アルキルカルバモイル基とは、前記の低級アルキル基がジ置換したカルバモイル基を意味し、好適には炭素数3ないし7個からなるジ低級アルキルカルバモイル基が挙げられ、特にジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

【0029】ジ低級アルキルアミノ基とは、前記の低級アルキル基がジ置換したアミノ基を意味し、好適には炭素数2ないし6個からなるジ低級アルキルアミノ基が挙げられ、特にジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

【0030】カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基等の低級アルキル基；例えば2, 2, 2-トリクロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等のハロ置換低級アルキル基；例えばアセトキシメチル基、プロピオニルオキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-アセトキシエチル基、1-プロピオニルオキシエチル基等の低級アルカノイルオキシアルキル基；例えば1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル基、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル基等の低級

アルコキシカルボニルオキシアルキル基；例えば2-プロベニル基、2-クロロ-2-プロベニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロベニル基、2-メチル-2-プロベニル基、2-ブテニル基、シナミル基等の低級アルケニル基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、ビス(*p*-メトキシフェニル)メチル基等のアラルキル基；例えば(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル基等の(5-置換-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル基；例えばトリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；インダニル基、フタリジル基、メトキシメチル基等が挙げられ、特に2-プロベニル基、*p*-ニトロベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、ベンズヒドリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等が好ましい。

【0031】水酸基の保護基としては、例えばトリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、2, 4-ジメトキシベンジル基、*o*-ニトロベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基；例えば*tert*-ブトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2-プロベニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロベニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロベニルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロベニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シナミルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基、*o*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基等が挙げられ、特に2-プロベニルオキシカルボニル基、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等が好ましい。

【0032】アミノ基またはイミノ基の保護基としては、例えばベンジリデン基、*p*-クロロベンジリデン基、*p*-ニトロベンジリデン基、サリチリデン基、 $\alpha$ -

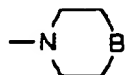
13

ナフチリデン基、β-ナフチリデン基等のアラルキリデン基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、ビス(p-メトキシフェニル)メチル基、トリテル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、オキサリル基、スクシニル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；例えばクロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基等のハロ置換低級アルカノイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2-ヨードエトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基等のハロ置換低級アルコキシカルボニル基；例えば2-プロペニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロペニルオキシカルボニル基、2-ブテニルオキシカルボニル基、シンナミルオキシカルボニル基等のアルケニルオキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、o-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基等が挙げられ、特に、2-プロペニルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等が好ましい。

【0033】一般式〔I〕の化合物のピロリジン環の2位側鎖は、式： $-(CH_2)_m-SO_2-N(R^3)R^4$ 〔式中、mは0ないし4の整数、Aは式： $-N(R^3)R^4$ 〔式中、 $R^3$ および $R^4$ は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、式： $-(CH_2)_n-N(R^3)R^4$ 〔式中、 $R^3$ および $R^4$ は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基、nは1ないし3の整数を示す〕で表される基、式： $-(CH_2)_p-N(R^3)(R^4)(R^5)R^6$ 〔式中、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は同一または異なって、低級アルキル基を示し、nは前記の意味を有する〕で表される基または該低級アルキル基が互いに結合して式： $-(CH_2)_p-$ 〔式中、pは2ないし5の整数を示す〕で表される基を示す〕で表される基または式：

【0034】

【化17】



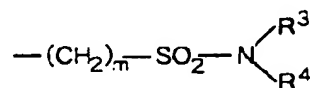
14

〔式中、Bは酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、式： $-N(R^{10})-$ 〔式中、 $R^{10}$ はカルボキシル基、カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アミノ基、ジ低級アルキルアミノ基および水酸基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルカノイル基、カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基または低級アルコキシカルボニル基を示す〕で表される基または式： $-N(R^{11})(R^{12})-$ 〔式中、 $R^{11}$ は低級アルキル基、 $R^{12}$ はカルボキシル基、カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、アミノ基、ジ低級アルキルアミノ基および水酸基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基または低級アルキニル基を示す〕で表される基を示す〕で表される。

【0035】該2位側鎖の好適な例としては、式：

【0036】

【化18】



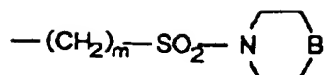
〔式中、 $R^3$ 、 $R^4$ およびmは前記の意味を有する〕で表される基が挙げられ、例えばスルファモイルメチル基、スルファモイルエチル基、スルファモイルプロピル基、N-メチルスルファモイルメチル基、N-メチルスルファモイルエチル基、N-メチルスルファモイルプロピル基、N-エチルスルファモイルメチル基、N-エチルスルファモイルエチル基、N-エチルスルファモイルプロピル基、N-プロピルスルファモイルメチル基、N-プロピルスルファモイルエチル基、N-プロピルスルファモイルプロピル基、N、N-ジメチルスルファモイルメチル基、N、N-ジメチルスルファモイルエチル基、N、N-ジメチルスルファモイルプロピル基、N-(アミノエチル)スルファモイルメチル基、N-(N-メチルアミノエチル)スルファモイルメチル基、N-(N、N-ジメチルアミノエチル)スルファモイルメチル基、N-(1-ピロリジニルエチル)スルファモイルメチル基、N-(N、N、N-トリメチルアンモニオエチル)スルファモイルメチル基等が挙げられ、特にスルファモイルメチル基、スルファモイルエチル基、N、N-ジメチルスルファモイルメチル基、N-(アミノエチル)スルファモイルメチル基、N-(N-メチルアミノエチル)スルファモイルメチル基、N-(N、N-ジメチルアミノエチル)スルファモイルメチル基、N-(1-ピロリジニルエチル)スルファモイルメチル基、N-(N、N、N-トリメチルアンモニオエチル)スルファモイルメチル基等が好適である。

【0037】また、式：

15

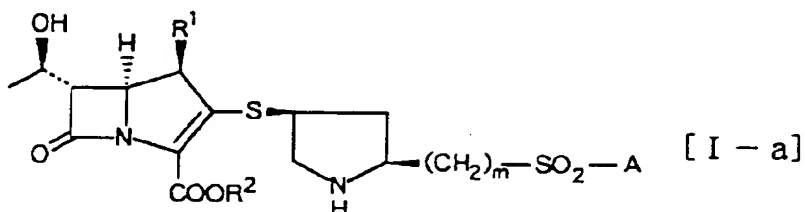
【0038】

【化19】



で表される基のうち、好適な例としては、(1-ピペラジニル) スルホニルメチル基が挙げられる。

【0039】R<sup>2</sup>は水素原子または陰電荷を示す。一般式【I】の化合物のピロリジン環の2位側鎖が四級アン\*



で表される化合物を以下の表に示す。尚、表における略号の意味を以下に示す (R<sup>2</sup>の欄における-は陰電荷を示す)。

Me : メチル基

Et : エチル基

Pr : プロピル基

\*モノウム構造を有する場合、R<sup>2</sup>は陰電荷を示し、該アンモニウムイオンと対をなすことにより、当該化合物は分子内塩を形成する。

【0040】一般式【I】の化合物の具体例を例示する。本発明によって得られる一般式【I】の化合物の具体例として、一般式

【0041】

【化20】

iPr : イソプロピル基

tBu : tert-ブチル基


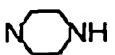
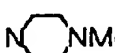
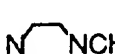
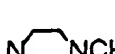

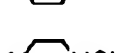
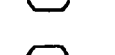
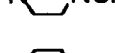

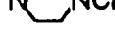

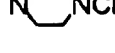

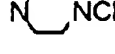



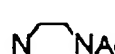

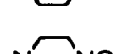


Ac : アセチル基

【0042】

20 【表1】


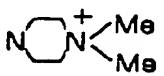
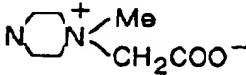
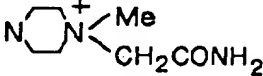
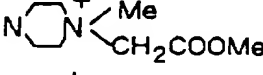

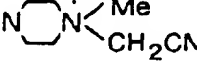

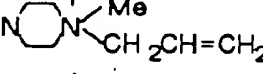

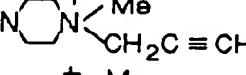

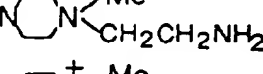

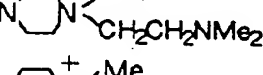

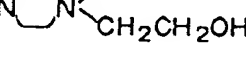




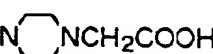
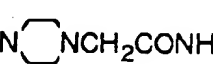
17

18

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A
1	H	H	1	NH <sub>2</sub>	17	H	H	1	
2	H	H	1	NHMe	18	H	H	1	
3	H	H	1	NHEt	19	H	H	1	
4	H	H	1	NHPr	20	H	H	1	
5	H	H	1	NH(iPr)	21	H	H	1	
6	H	H	1	NH(tBu)	22	H	H	1	
7	H	H	1	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	23	H	H	1	
8	H	H	1	NHCH <sub>2</sub> C≡CH	24	H	H	1	
9	H	H	1	NMe <sub>2</sub>	25	H	H	1	
10	H	H	1		26	H	H	1	
11	H	H	1		27	H	H	1	
12	H	H	1		28	H	H	1	
13	H	H	1		29	H	H	1	
14	H	H	1		30	H	H	1	
15	H	H	1		31	H	H	1	
16	H	H	1		32	H	H	1	

【0043】

【表2】
























No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A
33	H	H	1		49	H	H	2	NH(tBu)
34	H	-	1		50	H	H	2	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
35	H	-	1		51	H	H	2	NHCH <sub>2</sub> C≡CH
36	H	-	1		52	H	H	2	NMe <sub>2</sub>
37	H	-	1		53	H	H	2	
38	H	-	1		54	H	H	2	
39	H	-	1		55	H	H	2	
40	H	-	1		56	H	H	2	
41	H	-	1		57	H	H	2	
42	H	-	1		58	H	H	2	
43	H	-	1		59	H	H	2	
44	H	H	2	NH <sub>2</sub>	60	H	H	2	
45	H	H	2	NHMe	61	H	H	2	
46	H	H	2	NHEt	62	H	H	2	
47	H	H	2	NHPr	63	H	H	2	
48	H	H	2	NH(iPr)	64	H	H	2	

【0044】

【表3】


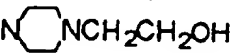















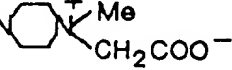
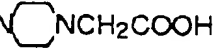
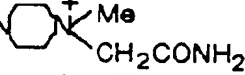
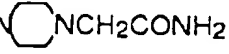
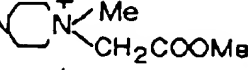
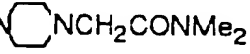
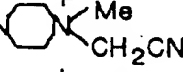
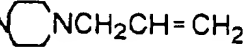
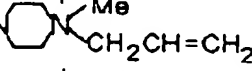
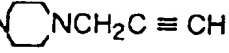
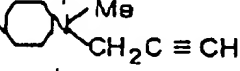
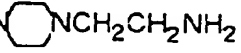
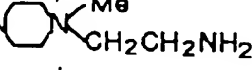
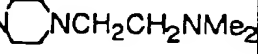
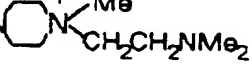
21

22

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A
65	H	H	2		81	H	-	2	
66	H	H	2		82	H	-	2	
67	H	H	2		83	H	-	2	
68	H	H	2		84	H	-	2	
69	H	H	2		85	H	-	2	
70	H	H	2		86	H	-	2	
71	H	H	2		87	Me	H	1	NH <sub>2</sub>
72	H	H	2		88	Me	H	1	NHMe
73	H	H	2		89	Me	H	1	NHEt
74	H	H	2		90	Me	H	1	NHPr
75	H	H	2		91	Me	H	1	NH (iPr)
76	H	H	2		92	Me	H	1	NH (tBu)
77	H	-	2		93	Me	H	1	NHCH <sub>2</sub> CH = CH <sub>2</sub>
78	H	-	2		94	Me	H	1	NHCH <sub>2</sub> C ≡ CH
79	H	-	2		95	Me	H	1	NMe <sub>2</sub>
80	H	-	2		96	Me	H	1	

【0045】

【表4】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A
97	Me	H	1		113	Me	H	1	
98	Me	H	1		114	Me	H	1	
99	Me	H	1		115	Me	H	1	
100	Me	H	1		116	Me	H	1	
101	Me	H	1		117	Me	H	1	
102	Me	H	1		118	Me	H	1	
103	Me	H	1		119	Me	H	1	
104	Me	H	1		120	Me	-	1	
105	Me	H	1		121	Me	-	1	
106	Me	H	1		122	Me	-	1	
107	Me	H	1		123	Me	-	1	
108	Me	H	1		124	Me	-	1	
109	Me	H	1		125	Me	-	1	
110	Me	H	1		126	Me	-	1	
111	Me	H	1		127	Me	-	1	
112	Me	H	1		128	Me	-	1	

【0046】

【表5】

25

26

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A
129	Me	-	1		145	Me	H	2	
130	Me	H	2	NH <sub>2</sub>	146	Me	H	2	
131	Me	H	2	NHMe	147	Me	H	2	
132	Me	H	2	NHEt	148	Me	H	2	
133	Me	H	2	NHPr	149	Me	H	2	
134	Me	H	2	NH(iPr)	150	Me	H	2	
135	Me	H	2	NH(tBu)	151	Me	H	2	
136	Me	H	2	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	152	Me	H	2	
137	Me	H	2	NHCH <sub>2</sub> C≡CH	153	Me	H	2	
138	Me	H	2	NMe <sub>2</sub>	154	Me	H	2	
139	Me	H	2		155	Me	H	2	
140	Me	H	2		156	Me	H	2	
141	Me	H	2		157	Me	H	2	
142	Me	H	2		158	Me	H	2	
143	Me	H	2		159	Me	H	2	
144	Me	H	2		160	Me	H	2	

【0047】

【表6】



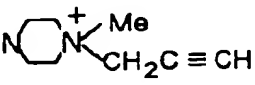

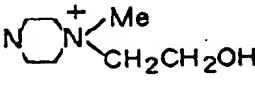
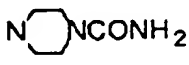
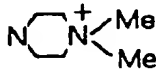
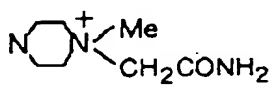
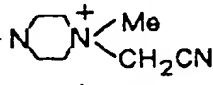
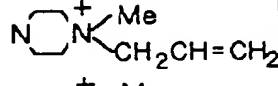

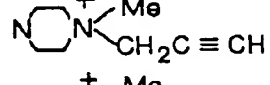

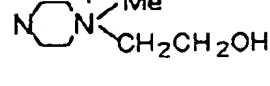

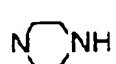
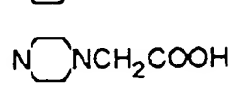
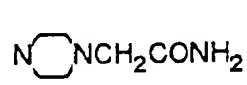
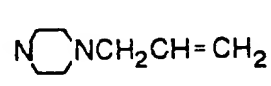

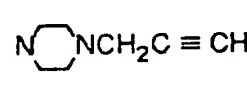

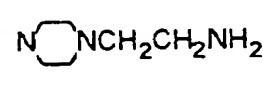

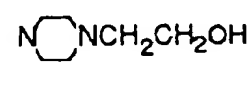
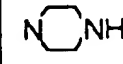
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A
161	Me	H	2		177	H	H	3	
162	Me	H	2		178	H	H	3	
163	Me	-	2		179	H	H	3	
164	Me	-	2		180	H	H	3	
165	Me	-	2		181	H	H	3	
166	Me	-	2		182	H	H	3	
167	Me	-	2		183	H	H	3	
168	Me	-	2		184	H	H	3	
169	Me	-	2		185	H	H	3	
170	Me	-	2		186	H	H	3	
171	Me	-	2		187	H	H	3	
172	Me	-	2		188	H	H	3	
173	H	H	3	NH <sub>2</sub>	189	H	-	3	
174	H	H	3	NMe <sub>2</sub>	190	H	-	3	
175	H	H	3	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	191	H	-	3	
176	H	H	3	NHCH <sub>2</sub> C≡CH	192	H	-	3	

【0048】

【表7】

29

30

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A
193	H	-	3		209	Me	H	3	
194	H	-	3		210	Me	H	3	
195	Me	H	3	NH <sub>2</sub>	211	Me	-	3	
196	Me	H	3	NMe <sub>2</sub>	212	Me	-	3	
197	Me	H	3	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	213	Me	-	3	
198	Me	H	3	NHCH <sub>2</sub> C≡CH	214	Me	-	3	
199	Me	H	3		215	Me	-	3	
200	Me	H	3		216	Me	-	3	
201	Me	H	3		217	H	H	4	NH <sub>2</sub>
202	Me	H	3		218	H	H	4	NMe <sub>2</sub>
203	Me	H	3		219	H	H	4	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
204	Me	H	3		220	H	H	4	NHCH <sub>2</sub> C≡CH
205	Me	H	3		221	H	H	4	
206	Me	H	3		222	H	H	4	
207	Me	H	3		223	H	H	4	
208	Me	H	3		224	H	H	4	

【0049】

【表8】

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A
225	H	H	4		241	Me	H	4	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
226	H	H	4		242	Me	H	4	NHCH <sub>2</sub> C≡CH
227	H	H	4		243	Me	H	4	
228	H	H	4		244	Me	H	4	
229	H	H	4		245	Me	H	4	
230	H	H	4		246	Me	H	4	
231	H	H	4		247	Me	H	4	
232	H	H	4		248	Me	H	4	
233	H	-	4		249	Me	H	4	
234	H	-	4		250	Me	H	4	
235	H	-	4		251	Me	H	4	
236	H	-	4		252	Me	H	4	
237	H	-	4		253	Me	H	4	
238	H	-	4		254	Me	H	4	
239	Me	H	4	NH <sub>2</sub>	255	Me	-	4	
240	Me	H	4	NMe <sub>2</sub>	256	Me	-	4	

[0050]

【表9】

33

34



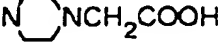
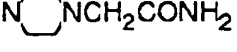
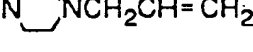
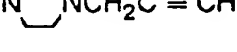
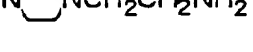
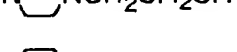
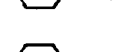
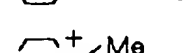
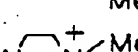
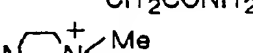
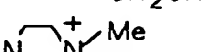
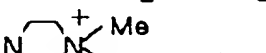
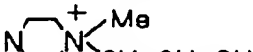
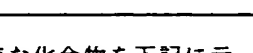
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A	No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A
257	Me	-	4		273	H	H	0	
258	Me	-	4		274	H	H	0	
259	Me	-	4		275	H	H	0	
260	Me	-	4		276	H	H	0	
261	H	H	0	NH <sub>2</sub>	277	H	-	0	
262	H	H	0	NMe <sub>2</sub>	278	H	-	0	
263	H	H	0	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	279	H	-	0	
264	H	H	0	NHCH <sub>2</sub> C≡CH	280	H	-	0	
265	H	H	0		281	H	-	0	
266	H	H	0		282	H	-	0	
267	H	H	0		283	Me	H	0	NH <sub>2</sub>
268	H	H	0		284	Me	H	0	NMe <sub>2</sub>
269	H	H	0		285	Me	H	0	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>
270	H	H	0		286	Me	H	0	NHCH <sub>2</sub> C≡CH
271	H	H	0		287	Me	H	0	
272	H	H	0		288	Me	H	0	



【0051】

【表10】

35

36

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A
289	Me	H	0	
290	Me	H	0	
291	Me	H	0	
292	Me	H	0	
293	Me	H	0	
294	Me	H	0	
295	Me	H	0	
296	Me	H	0	
297	Me	H	0	
298	Me	H	0	
299	Me	-	0	
300	Me	-	0	
301	Me	-	0	
302	Me	-	0	
303	Me	-	0	
304	Me	-	0	

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	m	A
305	Me	H	1	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
306	Me	H	1	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHMe
307	Me	H	1	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
308	Me	H	1	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N 
309	Me	-	1	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N <sup>+</sup> Me <sub>3</sub>
310	Me	H	2	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
311	Me	H	2	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHMe
312	Me	H	2	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
313	Me	H	2	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N 
314	Me	-	2	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N <sup>+</sup> Me <sub>3</sub>
315	Me	H	1	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHMe

上記の具体的化合物中、特に好適な化合物を下記に示す。

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (スルファモイルメチル) ピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物1)

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (N - メチルスルファモイルメチル) ピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物2)

(5R, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (N - アリルスルファモイルメチル) ピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物7)

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (N - プロパルギルスルファモイルメチル) ピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物S)

50 (5R, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (N, N

- ージメチルスルファモイルメチル) ピロリジン-4-イルチオ] -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物9)
- (5 R, 6 S) -2- [(2 S, 4 S) -2- (1-アジリジニルスルホニルメチル) ピロリジン-4-イルチオ] -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物10)
- (5 R, 6 S) -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -2- [(2 S, 4 S) -2- (1-ピロリジニルスルホニルメチル) ピロリジン-4-イルチオ] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物12)
- (5 R, 6 S) -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -2- [(2 S, 4 S) -2- (1-ピペラジニルスルホニルメチル) ピロリジン-4-イルチオ] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物18)
- (5 R, 6 S) -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -2- [(2 S, 4 S) -2- [(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル) メチル] ピロリジン-4-イルチオ] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物19)
- (5 R, 6 S) -2- [(2 S, 4 S) -2- [(4-カルバモイルメチル) -1-ピペラジニルスルホニル] メチル] ピロリジン-4-イルチオ] -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物21)
- (5 R, 6 S) -2- [(2 S, 4 S) -2- [(4-(N, N-ジメチルカルバモイルメチル) -1-ピペラジニルスルホニル] メチル] ピロリジン-4-イルチオ] -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物22)
- (5 R, 6 S) -2- [(2 S, 4 S) -2- [(4-アリル-1-ピペラジニルスルホニル) メチル] ピロリジン-4-イルチオ] -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物23)
- (5 R, 6 S) -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -2- [(2 S, 4 S) -2- [(4-プロパルギル-1-ピペラジニルスルホニル) メチル] ピロリジン-4-イルチオ] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物24)
- (5 R, 6 S) -2- [(2 S, 4 S) -2- [(4-カルバモイル-1-ピペラジニルスルホニル) メチル] ピロリジン-4-イルチオ] -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物30)
- (5 R, 6 S) -2- [(2 S, 4 S) -2- [(4-(N, N-ジメチルカルバモイル) -1-ピペラジニルスルホニル] メチル] ピロリジン-4-イルチオ] -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物31)
- (5 R, 6 S) -2- [(2 S, 4 S) -2- [(4-4-ジメチル-1-ピペラジニオスルホニル) メチル] ピロリジン-4-イルチオ] -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシラート (化合物34)
- (5 R, 6 S) -2- [(2 S, 4 S) -2- [(4-カルバモイルメチル-4-メチル-1-ピペラジニオスルホニル) メチル] ピロリジン-4-イルチオ] -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシラート (化合物36)
- (5 R, 6 S) -2- [(2 S, 4 S) -2- [(4-アリル-4-メチル-1-ピペラジニオスルホニル) メチル] ピロリジン-4-イルチオ] -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシラート (化合物39)
- (5 R, 6 S) -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -2- [(2 S, 4 S) -2- [(4-メチル-4-プロパルギル-1-ピペラジニオスルホニル) メチル] ピロリジン-4-イルチオ] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシラート (化合物40)
- (5 R, 6 S) -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -2- [(2 S, 4 S) -2- (2-スルファモイルエチル) ピロリジン-4-イルチオ] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物44)
- (5 R, 6 S) -2- [(2 S, 4 S) -2- [2-(N-アリルスルファモイル) エチル] ピロリジン-4-イルチオ] -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物50)
- (5 R, 6 S) -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -2- [(2 S, 4 S) -2- [2-(N-プロパルギルスルファモイル) エチル] ピロリジン-4-イルチオ] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物51)
- (5 R, 6 S) -2- [(2 S, 4 S) -2- [2-(N, N-ジメチルスルファモイル) エチル] ピロリジン-4-イルチオ] -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物52)
- (5 R, 6 S) -2- [(2 S, 4 S) -2- [2-(1-アジリジニルスルホニル) エチル] ピロリジン-4-イルチオ] -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物53)
- (5 R, 6 S) -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル] -2- [(2 S, 4 S) -2- [2-(1-ピロリジニルスルホニル) エチル] ピロリジン-4-イルチオ] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物55)
- (5 R, 6 S) -6- [(R)-1-ヒドロキシエチル]

39

ル] - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [2 - (1-ピペラジニルスルホニル) エチル] ピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物61)

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [2 - (4-メチル - 1-ピペラジニルスルホニル) エチル] ピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物62)

(5R, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [2 - 10 [4 - (カルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニルスルホニル] エチル] ピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物64)

(5R, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [2 - [4 - (N, N-ジメチルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニルスルホニル] エチル] ピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物65)

(5R, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [2 - (4-アリル - 1 - ピペラジニルスルホニル) エチル] ピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物66)

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [2 - (4-プロパルギル - 1 - ピペラジニルスルホニル) エチル] ピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物67)

(5R, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [2 - (4-カルバモイル - 1 - ピペラジニルスルホニル) エチル] ピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物73)

(5R, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [2 - [4 - (N, N-ジメチルカルバモイル) - 1 - ピペラジニルスルホニル] エチル] ピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物74)

(5R, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [2 - (4, 4-ジメチル - 1 - ピペラジニオスルホニル) エチル] ピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート (化合物77)

(5R, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [2 - (4-カルバモイルメチル - 4-メチル - 1 - ピペラジニオスルホニル) エチル] ピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート (化合物79)

40

(5R, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [2 - (4-アリル - 4-メチル - 1 - ピペラジニオスルホニル) エチル] ピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート (化合物82)

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [2 - (4-メチル - 4-プロパルギル - 1 - ピペラジニオスルホニル) エチル] ピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート (化合物83)

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (スルファモイルメチル) ピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物87)

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (N-メチルスルファモイルメチル) ピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物88)

(1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (N-アリルスルファモイルメチル) ピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物93)

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (N-プロパルギルスルファモイルメチル) ピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物94)

(1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (N, N-ジメチルスルファモイルメチル) ピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物95)

(1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (1-アジリジニルスルホニルメチル) ピロリジン - 4 - イルチオ] - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物96)

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (1-ピロリジニルスルホニルメチル) ピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物98)

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (1-ピペラジニルスルホニルメチル) ピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物104)

42

〔(4-アリル-4-メチル-1-ピペラジニオスルホ  
ニル)メチル〕ピロリジン-4-イルチオ〕-6-  
〔(R)-1-ヒドロキシエチル〕-1-メチル-1-  
カルバベン-2-エム-3-カルボキシラート (化合物  
125)

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [ (R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - メチル - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [ (4 - メチル - 4 - プロパルギル - 1 - ビペラジニオスルホニル) メチル ] ピロリジン - 4 - イルチオ ] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート (化合物 126)

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [ (R) - 1 - ヒドロキシ  
エチル ] - 1 - メチル - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 -  
(2 - スルファモイルエチル) ピロリジン - 4 - イルテ  
オ ] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化  
合物 130)

(1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [ 2 - (N - アリルスルファモイル) エチル ] ピロリジン - 4 - イルチオ ] - 6 - [ (R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物 136)

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [ (R) - 1 - ヒドロキシ  
エチル ] - 1 - メチル - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 -  
[ 2 - (N - プロパルギルスルファモイル) エチル ] ピ  
ロリジン - 4 - イルチオ ] - 1 - カルバベン - 2 - エム  
- 3 - カルボン酸 (化合物 137)

(1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [ 2 - (N, N - ジメチルスルファモイル) エチル ] ピロリジン - 4 - イルチオ ] - 6 - [ (R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物 138)

(1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [ 2 - (1 - アジリジニルスルホニル) エチル ] ピロリジン - 4 - イルチオ ] - 6 - [ (R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 1 - メチル - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 (化合物 139)

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [ (R) - 1 - ヒドロキシ  
エチル] - 1 - メチル - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 -  
[ 2 - (1 - ピロリジニルスルホニル) エチル] ピロリ  
ジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3  
- カルボン酸 (化合物 1 + 1)

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [ (R) - 1 - ヒドロキシ  
エチル ] - 1 - メチル - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 -  
[ 2 - (1 - ビベラジニルスルホニル) エチル ] ピロリ  
ジン - 4 - イルチオ ] - 1 - カルバベン - 2 - エム - 3  
- カルボン酸 (化合物 147)

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [ (R) - 1 - ヒドロキシ  
エチル] - 1 - メチル - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 -  
[ 2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニルスルホニル) エ  
チル] ピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバベン



2-エム-3-カルボン酸 (化合物148)

(1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [2 - [4 - (カルバモイルメチル) - 1-ピペラジニルスルホニル] エチル] ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [ (R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物150)

(1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [2 - [4 - (N, N-ジメチルカルバモイルメチル) - 1-ピペラジニルスルホニル] エチル] ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [ (R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物151)

(1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [2 - (4-アリル-1-ピペラジニルスルホニル) エチル] ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [ (R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物152)

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [ (R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [2 - (4-プロパルギル-1-ピペラジニルスルホニル) エチル] ピロリジン-4-イルチオ] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物153)

(1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [2 - (4-カルバモイル-1-ピペラジニルスルホニル) エチル] ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [ (R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物159)

(1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [2 - [4 - (N, N-ジメチルカルバモイル) - 1-ピペラジニルスルホニル] エチル] ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [ (R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物160)

(1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [2 - (4, 4-ジメチル-1-ピペラジニオスルホニル) エチル] ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [ (R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシラート (化合物163)

(1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [2 - (4-カルバモイルメチル-4-メチル-1-ピペラジニオスルホニル) エチル] ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [ (R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシラート (化合物165)

(1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [2 - (4-アリル-4-メチル-1-ピペラジニオスルホニル) エチル] ピロリジン-4-イルチオ] - 6 -

[ (R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシラート (化合物168)

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [ (R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [2 - (4-メチル-4-プロパルギル-1-ピペラジニオスルホニル) エチル] ピロリジン-4-イルチオ] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシラート (化合物169)

(5 R, 6 S) - 6 - [ (R) - 1-ヒドロキシエチル] - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - (3-スルファモイルプロピル) ピロリジン-4-イルチオ] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物173)

(5 R, 6 S) - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [3 - (N, N-ジメチルスルファモイル) プロピル] ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [ (R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物174)

(5 R, 6 S) - 6 - [ (R) - 1-ヒドロキシエチル] - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [3 - (1-ピペラジニルスルホニル) プロピル] ピロリジン-4-イルチオ] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物180)

(5 R, 6 S) - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [3 - (4, 4-ジメチル-1-ピペラジニオスルホニル) プロピル] ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [ (R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシラート (化合物189)

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [ (R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - (3-スルファモイルプロピル) ピロリジン-4-イルチオ] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物195)

(1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [3 - (N, N-ジメチルスルファモイル) プロピル] ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [ (R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物196)

(1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [ (R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [3 - (1-ピペラジニルスルホニル) プロピル] ピロリジン-4-イルチオ] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物202)

(1 R, 5 S, 6 S) - 2 - [ (2 S, 4 S) - 2 - [3 - (4, 4-ジメチル-1-ピペラジニオスルホニル) プロピル] ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [ (R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシラート (化合物211)

(5 R, 6 S) - 6 - [ (R) - 1-ヒドロキシエチル]

45

ル] - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (4-スルファモイル  
ブチル) ピロリジン-4-イルチオ] - 1-カルバ  
ベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物217)

(5R, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [4-  
(N, N-ジメチルスルファモイル) ブチル] ピロリジ  
ン-4-イルチオ] - 6 - [(R) - 1-ヒドロキシエ  
チル] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸  
(化合物218)

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1-ヒドロキシエチ  
ル] - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [4- (1-ピペラ  
ジニルスルホニル) ブチル] ピロリジン-4-イルチ  
オ] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化  
合物224)

(5R, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [4-  
(4, 4-ジメチル-1-ピペラジニオスルホニル) ブ  
チル] ピロリジン-4-イルチオ] - 6 - [(R) - 1-  
ヒドロキシエチル] - 1-カルバベン-2-エム-3-  
カルボキシラート (化合物233)

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(R) - 1-ヒドロキシ  
エチル] - 1-メチル-2 - [(2S, 4S) - 2 -  
(4-スルファモイルブチル) ピロリジン-4-イルチ  
オ] - 1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸 (化  
合物239)

(1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 -  
[4- (N, N-ジメチルスルファモイル) ブチル] ピ  
ロリジン-4-イルチオ] - 6 - [(R) - 1-ヒドロ  
キシエチル] - 1-メチル-1-カルバベン-2-エム  
-3-カルボン酸 (化合物240)

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(R) - 1-ヒドロキシ  
エチル] - 1-メチル-2 - [(2S, 4S) - 2 -  
[4- (1-ピペラジニルスルホニル) ブチル] ピロリ  
ジン-4-イルチオ] - 1-カルバベン-2-エム-3-  
カルボン酸 (化合物246)

(1R, 5S, 6S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 -  
[4- (4, 4-ジメチル-1-ピペラジニオスルホニ  
ル) ブチル] ピロリジン-4-イルチオ] - 6 -  
[(R) - 1-ヒドロキシエチル] - 1-メチル-1-  
カルバベン-2-エム-3-カルボキシラート (化合物  
255)

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(R) - 1-ヒドロキシ  
エチル] - 1-メチル-2 - [(2S, 4S) - 2 -  
[N- [2- (N-メチルアミノ) エチル] スルファモ  
イルメチル] ピロリジン-4-イルチオ] - 1-カルバ  
ベン-2-エム-3-カルボン酸 (化合物306) また  
は

(5R, 6S) - 6 - [(R) - 1-ヒドロキシエチ  
ル] - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [N- [2- (N-  
メチルアミノ) エチル] スルファモイルメチル] ピロリ  
ジン-4-イルチオ] - 1-カルバベン-2-エム-3-  
カルボン酸 (化合物315) の化合物であり、特に

46

(1), (2), (9), (18), (34), (3  
6), (44), (52), (61), (77), (7  
9), (87), (88), (93), (94), (9  
5), (96), (98), (104), (105),  
(107), (108), (109), (110),  
(116), (120), (122), (125),  
(126), (130), (136), (137),  
(138), (139), (141), (147),  
(148), (150), (151), (152),  
(153), (159), (160), (163),  
(165), (168), (169), (173),  
(174), (180), (189), (195),  
(196), (202), (211), (217),  
(218), (224), (233), (239),  
(240), (246), (255), (306) また  
は(315)の化合物が好適である。

【0052】一般式【I】の化合物は、常法により医薬  
として許容される塩またはエステルとすることができる。

【0053】一般式【I】の化合物の塩としては、医薬  
上許容される慣用的なものを意味し、カルバベナム骨格  
の3位のカルボキシル基または2位側鎖部分に置換する  
カルボキシル基またはピロリジン環上の塩形成可能な窒  
素原子(ピロリジン塩基)における塩類を挙げることが  
できる。

【0054】該カルボキシル基における塩基性付加塩と  
しては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ  
金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアル  
カリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメ  
チルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシル  
アミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン  
塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族  
アミン塩；例えばN, N'-ジベンジルエチレンジアミ  
ン等のアラルキルアミン塩；例えばピリジン塩、ピコリ  
ン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等の複素環芳香族ア  
ミン塩；例えばテトラメチルアンモニウム塩、テトラエ  
チルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム  
塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリ  
ブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウ  
ム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニ  
ウム塩；例えばアルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミ  
ノ酸塩等が挙げられる。

【0055】該ピロリジン塩基における酸付加塩として  
は、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、炭酸  
塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えば酢酸  
塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル  
酸塩、酒石酸塩、りんご酸塩、くえん酸塩、アスコルビ  
ン酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセ  
チオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスル  
ホン酸塩等のスルホン酸塩；例えばアスパラギン酸塩、

47

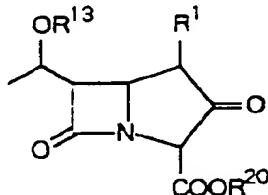
グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸塩等が挙げられる。

【0056】一般式【I】の無毒性エステルとしては、カルバベネム骨格の3位のカルボキシル基における医薬上許容される慣用的なものを意味する。例えばアセトキシメチル基、ヒバロイルオキシメチル基等のアルカノイルオキシメチル基とのエステル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基等のアルコキシカルボニルオキシアルキル基とのエステル、フタリジル基とのエステル、(5-メテル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル基等の(5-置換-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル基とのエステル等が挙げられる。

【0057】本発明の化合物の製法について説明する。本発明の一般式【I】の化合物は、一般式

【0058】

【化21】

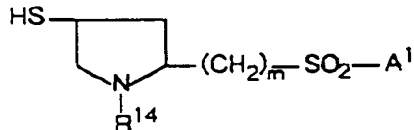


【II】

【式中、R<sup>1</sup>は水素原子またはメチル基、R<sup>13</sup>は水素原子または水酸基の保護基、R<sup>20</sup>は水素原子またはカルボキシル基の保護基を示す】で表される化合物またはその反応性誘導体と一般式

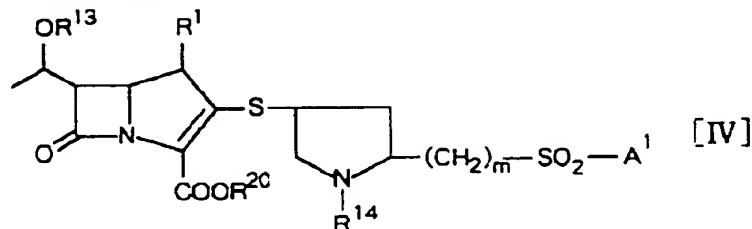
【0059】

【化22】



【III】

【式中、R<sup>14</sup>は水素原子またはイミノ基の保護基、mは0ないし4の整数、A<sup>1</sup>は式：-N(R<sup>50</sup>)R<sup>60</sup>【式中、R<sup>50</sup>およびR<sup>60</sup>は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アミノ基もしくはイミノ基の保護基、式：-(CH<sup>\*</sup>



【IV】

【式中、R<sup>1</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>20</sup>、A<sup>1</sup>およびmは前記の意味を有する】で表される化合物とし、要すれば、一般式【IV】の化合物の保護基を除去することにより製造される。

【0062】一般式【II】の化合物と一般式【I】

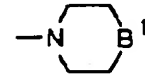
50

\*2) -N(R<sup>50</sup>)R<sup>60</sup> (式中、R<sup>50</sup>およびR<sup>60</sup>は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基またはアミノ基もしくはイミノ基の保護基、nは1ないし3の整数を示す)で表される基、式：-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N<sup>+</sup>(R<sup>7</sup>)

(R<sup>8</sup>)R<sup>9</sup> (式中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は同一または異なって、低級アルキル基を示し、nは前記の意味を有する)で表される基または該低級アルキル基が互いに結合して式：-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- (式中、pは2ないし5の整数を示す)で表される基を示す)で表される基または式：

【0060】

【化23】



【式中、B<sup>1</sup>は酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、式：-N(R<sup>100</sup>)- (式中、R<sup>100</sup>は保護されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、保護されていてもよいアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基および保護されていてもよい水酸基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、水素原子、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルカノイル基、カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基またはイミノ基の保護基を示す)で表される基または式：-N<sup>+</sup>(R<sup>11</sup>)(R<sup>120</sup>)- (式中、R<sup>11</sup>は低級アルキル基、R<sup>120</sup>は保護されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、保護されていてもよいアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基および保護されていてもよい水酸基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基または低級アルキニル基を示す)で表される基を示す)で表される化合物とを反応させて、一般式

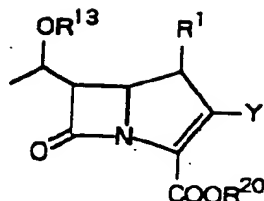
【0061】

【化24】

【I】の化合物との反応は、特に一般式【II】の化合物として、その反応性誘導体を一般式【III】の化合物と反応させることが良好である。即ち、一般式【II】の化合物に不活性有機溶媒中、塩基の存在下で活性化試薬を反応させて、一般式

【0063】

【化25】



【II'】

【式中、Yは脱離基を示し、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ および $R^{20}$ は前記の意味を有する】で表される反応性誘導体に誘導する。

【0064】反応に使用する不活性有機溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、トリクロロエチレン、アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルりん酸トリアミド等または上記溶媒の混合物であり、特にアセトニトリル、ベンゼンが好ましい。

【0065】反応に使用する塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N、N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)等の第3級脂肪族アミン；例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン、イソキノリン等の芳香族アミン等が挙げられ、特にN、N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンが好ましい。

【0066】反応に使用する活性化試薬としては、例えばトリフルオロ酢酸無水物、メタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホン酸無水物等の酸無水物；例えばメタンスルホンクロリド、p-トルエンスルホンクロリド、ジフェニルクロロホスファート等の酸クロリド等が挙げられ、特にジフェニルクロロホスファートが好ましい。

【0067】一般式【II'】の基Yは脱離基を意味し、例えばトリフルオロアセトキシ基、メタンスルホンオキシ基、トリフルオロメタンスルホンオキシ基、p-トルエンスルホンオキシ基、ジフェノキシホスホリルオキシ基等が挙げられ、特にジフェノキシホスホリルオキシ基が好ましい。

【0068】反応は一般式【II】の化合物1モルに対して、塩基1~3モル、好ましくは1~1.5モル、活性化試薬1~1.2モルが使用される。

【0069】反応は-40~50℃、好ましくは-20~20℃の温度範囲で行い、通常0.5~3時間で定量的に完結する。

【0070】反応終了後、常法に従って処理して、一般

50

式【II】の反応性誘導体【II'】が定量的に得られる。

【0071】一般式【II'】の化合物は単離し、または単離することなく、一般式【II】の化合物と反応させることができる。反応は、前記記載の不活性有機溶媒および塩基を用いて行われ、一般式【II'】の化合物1モルに対して、塩基1~2モル、好ましくは1~1.5モル、一般式【II】の化合物1~1.2モルが使用され、-40~50℃、好ましくは-20~20℃の温度範囲で行われ、通常0.5~3時間で定量的に完結する。

【0072】また、一般式【IV】の化合物は、一般式【II】の化合物から、一段階で製造することもできる。即ち、一般式【II】の化合物から誘導した一般式【II'】の反応性誘導体を単離することなく、一般式【II】の化合物を同一反応系で反応させて、一般式【IV】の化合物を効率良く製造することができる。一段階で行う場合には、一般式【II】の化合物1モルに対して、塩基2~4モル、好ましくは2.5~3.5モルを用いる。

【0073】反応終了後、通常処理を行い、一般式【IV】で表される粗生成物を得、精製することなく脱保護反応に付すことができるが、粗生成物【IV】は結晶化またはシリカゲル等によるカラムクロマトグラフィーに付し、精製することが好ましい。

【0074】このようにして得られた一般式【IV】の化合物から、必要に応じて、水酸基、アミノ基、イミノ基およびカルボキシル基の保護基の除去反応を適宜組み合わせることで、一般式【I】の化合物を得ることができる。

【0075】保護基の除去はその種類により異なるが、常法に従って、例えば加溶媒分解、化学的還元または水素化により行われる。

【0076】前記一般式【IV】において、水酸基および/またはアミノ基もしくはイミノ基の保護基が、例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基で、カルボキシル基の保護基が、例えばベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基等のアラルキル基である場合には、例えば酸化白金、白金線、白金黒等の白金触媒；例えばパラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素等のパラジウム触媒等を用いる接触水素化により保護基を除去することができる。

【0077】接触水素化反応に用いる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸等またはこれらの有機溶媒と水あるいはりん酸塩等の緩衝液との混合溶媒が挙げられる。

【0078】反応は、1~4気圧の水素ガス気流下に0~50℃の温度範囲で、0.5~4時間で完結する。

51

【0079】前記一般式〔IV〕において、水酸基および／またはアミノ基もしくはイミノ基の保護基が、例えばアリルオキシカルボニル基で、カルボキシ基の保護基が、例えばアリル基である場合には、アリル基の捕捉剤を含有する不活性有機溶媒中、有機可溶性のパラジウム錯体触媒を反応させて保護基を除去することができる【マッコムビ (McCombie) 等の方法、ザ ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.)、第47巻、587～590頁 (1982年) およびF. グイベ (Guibé) 等の方法、同一文献、第52巻、4984～4993 (1987年) 参照】。

【0080】反応に用いる溶媒としては、例えば水、アセトン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトニトリル、塩化メチレン、クロロホルムまたはこれらの混合溶媒が挙げられる。

【0081】この反応に使用される好適なパラジウム触媒としては、例えばパラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、塩化パラジウム (II)、酢酸パラジウム (II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、テトラキス (トリフェノキシホスフィン) パラジウム (0)、テトラキス (トリエトキシホスフィン) パラジウム (0)、ビス [エチレンビス (ジフェニルホスフィン)] パラジウム (0)、テトラキス [トリ (2-フリル) ホスフィン] パラジウム (0)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロリド、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) アセタート等が挙げられる。

【0082】アリル基の捕捉剤としては、例えばジメドン、ギ酸、酢酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム、ピロリジン、ピペリジン、水素化トリブチル等々を挙げることができる。

【0083】反応は、一般式〔IV〕の化合物1モルに対して、触媒0.01～0.5モル、捕捉剤1～6モルを使用し、-10～50℃の温度範囲、好ましくは0～30℃の温度範囲で行われ、通常0.5～3時間で完結する。

【0084】また、前記一般式〔IV〕において、水酸基および／またはアミノ基もしくはイミノ基の保護基が *o*-ニトロベンジルオキシカルボニル基で、カルボキシ基の保護基が *o*-ニトロベンジル基である場合には、光反応によって保護基を除去することができる【アミット (Amitt) 等の方法、ザ ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.)、第39巻、192～196 (1974年) 参照】。

52

m.)、第39巻、192～196 (1974年) 参照】。

【0085】保護基の除去反応の終了後、通常処理法により、例えばシリカゲルまたは吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、凍結乾燥または結晶化等の操作により、一般式〔I〕の化合物を単離することができる。

【0086】尚、一般式〔IV〕の化合物の3位のカルボキシ基の保護基が、例えばアセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基等の低級アルカノイルオキシアルキル基；例えばメトキシメチル基；インダニル基；フタリジル基等である場合、このようなエステルは生体内で生理的に加水分解されるので、保護基を除去することなく、直接、ヒトまたは動物に投与することができる。

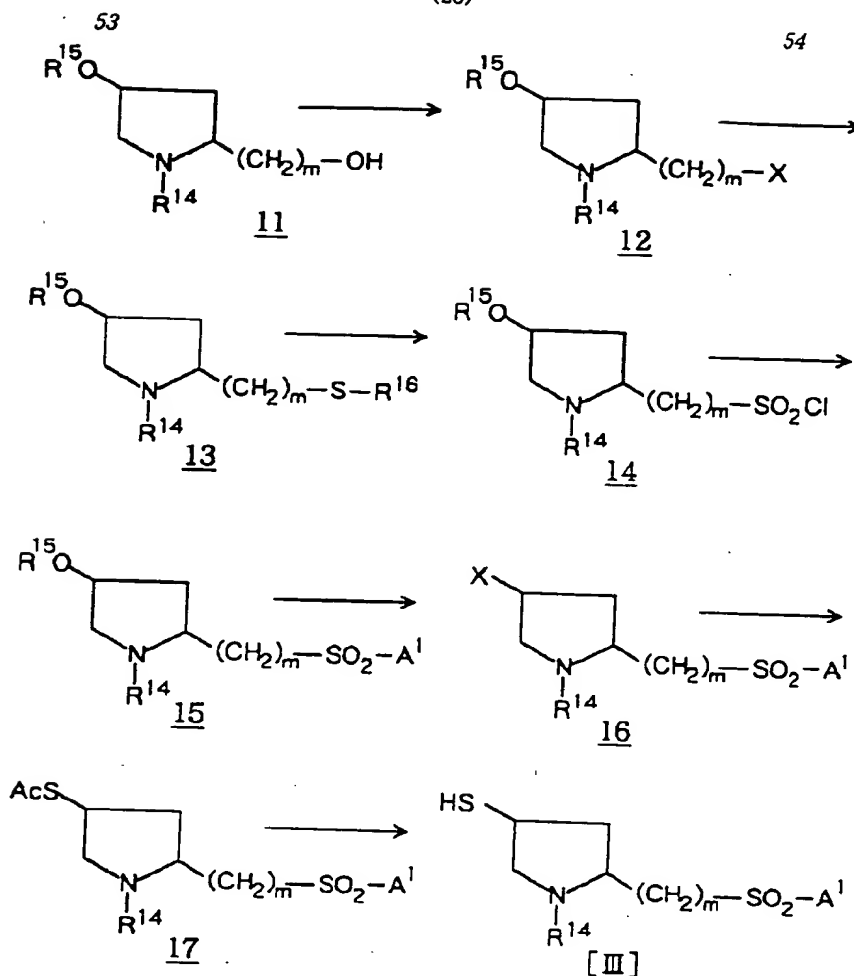
【0087】一般式〔II〕で表される出発原料は、例えば、R<sup>1</sup>が水素原子である場合、サルツマン (Salzmann) 等の方法【ジャーナル オブ アメリカンケミカル ソサエティ (J. Am. Chem. Soc.)、第102巻、6161～6163頁 (1981年) 参照]；R<sup>1</sup>がメチル基である場合、シー (Shih) 等の方法【ヘテロサイクルズ (Heterocycles)、第21巻、29～40頁 (1984年) 参照] またはそれらに準ずる方法に従い製造される。

【0088】一般式〔III〕で表される出発原料は以下の方法により合成した。

【0089】化合物11の水酸基を活性誘導体12に変換した後、常法に従ってチオシアン酸カリウム、チオ酢酸カリウム、硫化ナトリウム、トリチルメルカプタン等との反応により化合物13に誘導した。化合物13をアクタヘミカスカンジナビカセリエスB (Acta Chem. Scand. Ser. B) 第36巻 (10)、669頁 (1982年)、テトラヘドロンレターズ (Tetrahedron Lett.) 第23巻、5389頁 (1982年)；同、第30巻、2869頁 (1989年) 記載の方法によりスルホンクロリド14とし、次いで一般式〔III〕の化合物を形成すべき所望のアミン誘導体を反応させて、スルホンアミド15に変換した。化合物15の水酸基を常法により活性化した後、チオ酢酸カリウム等のチオ酢酸塩を反応させて、アセチルチオ誘導体17とし、次いでアルカリ加水分解または酸加水分解により一般式〔III〕で表されるチオール誘導体を得た。

【0090】

【化26】

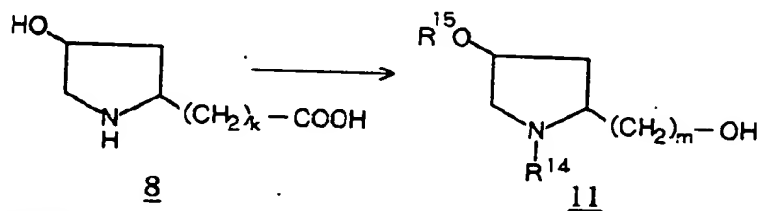


〔式中、 $\text{R}^{15}$ は水素原子または水酸基の保護基、 $\text{R}^{16}$ は水素原子、アセチル基、シアノ基またはトリチル基、 $\text{X}$ は塩素原子、臭素原子、よう素原子、トリフルオロアセトキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、 $p$ -トルエンスルホニルオキシ基からなる群から選ばれる脱離基、 $\text{Ac}$ はアセチル基、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{A}^1$ および $m$ は前記の意味を有する〕  
 $m$ が1ないし4の整数である化合物11は、4-ヒドロキシピロリンを所望により $k$ 回( $k=0\sim3$ )の増炭反\*

\*応に付すことにより得られた、 $\omega$ -(4-ヒドロキシピロリン-2-イル)アルカンカルボン酸8よりジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Med. Chem.) 第31巻、875頁(1988年)；同、第31巻、1598頁(1988年)の方法に従って得ることができる。

〔0091〕

〔化27〕



〔式中、 $k$ は0ないし3の整数、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ および $m$ は前記の意味を有する〕。

〔0092〕前記の増炭反応は、以下のように行うことができる。

〔0093〕4-ヒドロキシピロリン1のカルボキシル基を常法によりエステル化した後、化合物2のイミノ基および水酸基を所望により常法に従い保護した。

〔0094〕化合物4のエステル基を常法により還元し、50

て〔オーガニック リアクション (Org. React.)、第6巻、469頁(1951年)、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.)、第24巻、627頁(1959年)等〕アルコール体5を得た。化合物5を用いて、常法によりハロゲン化物またはスルホン酸エステルとした後、シアン化合物6に変換した〔シンセティック コミュニケーションズ (Synth. Commun.)、第2

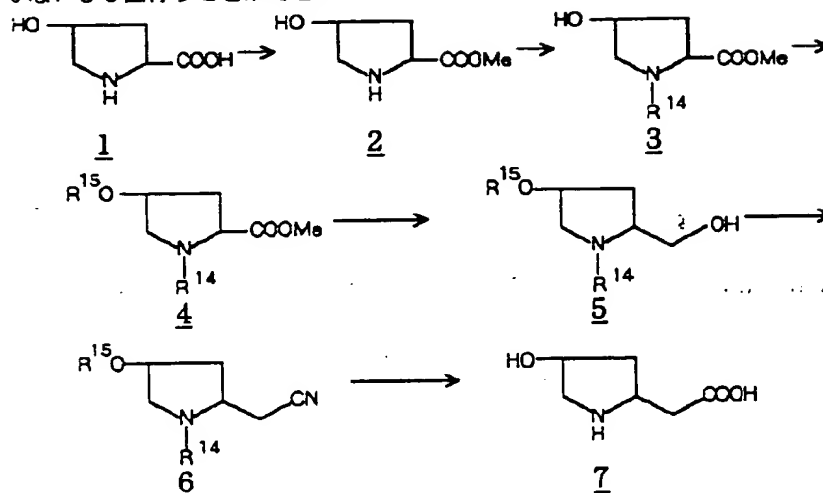
55

56

巻、125頁(1972年)]。化合物6を常法に従って塩酸で処理することにより、化合物7が得られた。増炭反応は所望により、0ないし3回行うことができる。\*

\*【0095】

【化28】



[式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は前記の意味を有する]。

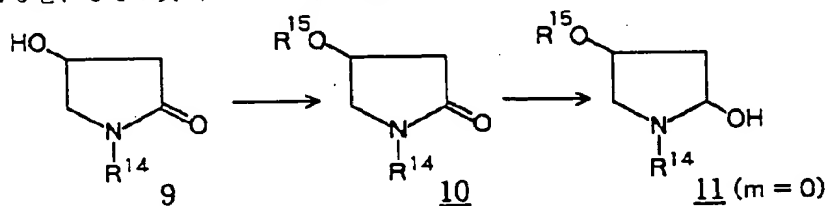
※記載の方法に従って還元反応を行うことによって得るこ

【0096】 $m$ が0である化合物11は、4-ヒドロキシ-2-ピロリドン9を常法に従って水酸基を保護して化合物10とし、次いでヘテロサイクルズ(Heterocycles)第26巻、617頁(1987年)に※

20 とができる。

【0097】

【化29】



[式中、 $R^{14}$ および $R^{15}$ は前記の意味を有する]。

30★0<sup>6</sup> CFU/ml)をミューラー ヒントン アガー

【0098】本発明の化合物の有用性を具体的に示すために、細菌に対する試験管内抗菌活性を下記の寒天平板希釈法により測定した[日本化学療法学会標準法：ケモセラピー(Chemotherapy)、第29巻、76~79頁(1981年)]。ミューラー ヒントンブロス(Mueller Hinton broth)中で一夜培養した各試験菌株の一金耳(接種菌量：1★

(MH agar)に接種した。この培地には抗菌剤が各濃度で含まれており、37℃で16時間培養した後、最小発育阻止濃度(MIC： $\mu\text{g/ml}$ )を測定した。その結果を表に示す。

【0099】

【表11】

表1 最小発育阻止濃度(MIC： $\mu\text{g/ml}$ )

試験菌	実施例1の化合物	実施例3の化合物
<i>Saureus</i> 209P NIHJ JC1	0.025	0.012
<i>Saureus</i> MB4970	0.025	0.012

本発明の化合物は、種々のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して優れた抗菌活性を有し、これら病原菌を起炎菌とするヒトの細菌感染症の治療および予防に、抗菌剤として有用な化合物である。本発明の抗菌剤に感受性のある代表的な病原体としては、例えばスタフィロコッカス(*Staphylococcus*)属、エンテロコ

ッカス(*Enterococcus*)属、エシェリキア(*Escherichia*)属、エンテロバクター(*Enterobacter*)属、クレブシエラ(*Klebsiella*)属、セラチア(*Serratia*)属、プロテウス(*Proteus*)属、シュドモナス(*Pseudomonas*)属等の菌種を挙げることがで

き、特にメチシリン耐性スタフィロкокカス アウレウス (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) およびチエナマイシン耐性シュードモナス アエルギノーサ (thienamycin resistant *Pseudomonas aeruginosa*) に対して優れた抗菌活性を示した。

【0100】本発明の化合物は、各々の化合物によって異なるが、DHP-I に対して極めて安定であり、且つ物理化学的安定性および水に対する溶解性にも優れている。

【0101】本発明化合物は、当分野で公知の固体または液体の賦形剤の担体と混合し、非経口投与、経口投与、外部投与に適した医薬製剤の形で使用することができる。主なものは、局所的または注射による非経口的（静注または筋注）な投与である。医薬製剤としては、例えば注射剤、シロップ剤、乳剤等の液剤；錠剤、カプセル剤、粒剤等の固形剤；軟膏、坐剤等の外用剤が挙げられる。これらの製剤には、必要に応じて塩基、助剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤等の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

【0102】添加剤としては例えば注射用蒸留水、リンゲル液、グルコース、しよ糖シロップ、ゼラチン、食用油、カカオ脂、エチレングリコール、しよ糖、とうもろこし澱粉、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が挙げられる。

【0103】投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別、投与形態、投与回数等によって異なるが、通常、成人に対する好ましい日用量は有効成分約5~50mg/kg、子供に対する好ましい日用量は約5~25mg/kgの範囲にあり、1日当り1回または数回に分けて投与するのが好ましい。

【0104】本発明の化合物は、必要に応じてシラステン [(Z)-7-(L-アミノ-2-カルボキシエチルチオ)-2-(2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキサミド)-2-ヘプテノイン酸ナトリウム] 等のDHP-I 阻害剤 [特開昭56-81518号公報、欧州特許出願第28,778号、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリイ (J. Med. Chem.)、第30巻、1074頁 (1987年)] と組合せて投与することもできる。

【0105】

【実施例】実施例および参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0106】実施例および参考例の薄層クロマトグラフは、プレートとして Silicagel 60F

215 (Merck) を、検出法としてUV検出器またはニンヒドリン発色法を用いた。カラム用シリカゲルとしては Wakogel<sup>TM</sup> C-300 (和光純薬) を、逆相カラム用シリカゲルとしては LC-SORB<sup>TM</sup> SP-B-ODS (Chemco) または YMC-GEL<sup>TM</sup> ODS-AQ120-S50 を用いた。高速液体クロマトグラフとしては、JASCO<sup>TM</sup> 800 シリーズ (日本分光) を用いた。NMRスペクトルは、重ジメチルスルホキシドまたは重クロロホルム溶液で測定する場合には内部基準としてテトラメチルシラン (TMS)、重水溶液で測定する場合には 2,2-ジメチル-2-シラペンタン-5-スルホナート (DSS) を用い、XL-200 (200MHz; Varian) 型スペクトロメータを用いて測定し、全δ値をppmで示した。

【0107】NMR測定における略号の意味を以下に示す。

s: シングレット

d: ダブルレット

t: トリプレット

q: クワルテット

ABq: AB型クワルテット

dd: ダブル ダブルレット

m: マルチプレット

br: ブロード

J: カップリング定数

Hz: ヘルツ

DMSO-d<sub>6</sub>: 重ジメチルスルホキシド

CDCl<sub>3</sub>: 重クロロホルム

CD<sub>3</sub>OD: 重メタノール

D<sub>2</sub>O: 重水

反応式における略号の意味を以下に示す。

Ac: アセチル基

Me: メチル基

Ms: メタンスルホニル基

PNB: 4-ニトロベンジル基

PNZ: 4-ニトロベンジルオキシカルボニル基

TBDMS: tert-ブチルジメチルシリル基

実施例1

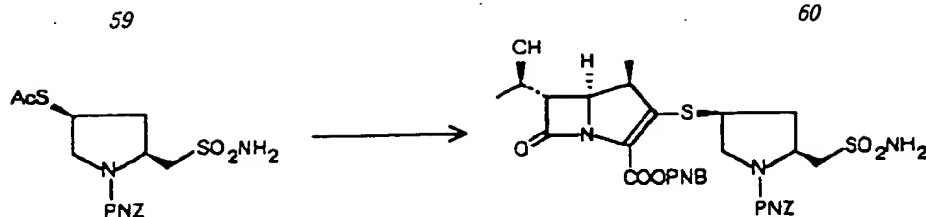
ナトリウム (1R, 5S, 6S)-6-[(R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-[(2S, 4S)-2-スルファモイルメチルピロリジン-4-イルチオ]-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシラート

1a)

【0108】

【化30】





(2S, 4S) - 4 - アセチルチオ - N - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - スルファモイルメチルピロリジン (90 mg, 0.22 mmol)、メタノール (0.5 ml) の溶液に氷冷下 2N 水酸化ナトリウム (0.11 ml) を加え、この混合液を 30 分間攪拌した。6N 塩酸 (36  $\mu$ l) を加えた後、反応液に酢酸エチル (20 ml) を加え、この溶液を飽和食塩水で 3 回洗浄、脱水、濃縮した。残渣に 4 - ニトロベンジル (1R, 5S, 6S) - 2 - ジフェノキシホスホリルオキシ - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート (128 mg, 0.22 mmol)、アセトニトリル (2 ml) を加え、氷冷下 N, N - ジイソプロピルエチルアミン (38  $\mu$ l, 0.22 mmol) を滴下し、この溶液を同温度で 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (20 ml) を加えた後、この溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水および飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を脱水、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Wakogel<sup>TM</sup> C-300, 40 ml; 酢酸エチルで溶出) にて精製し、4 - ニトロベンジ\*

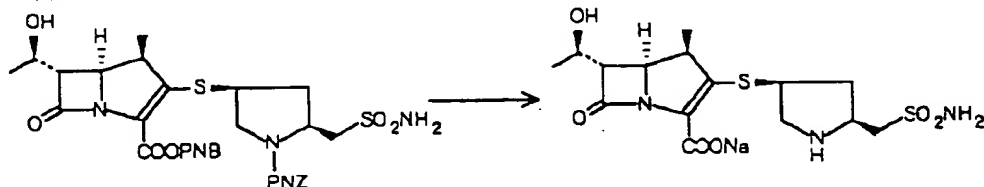
\*ル (1R, 5S, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 2 - [(2S, 4S) - N - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - スルファモイルメチルピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート (117 mg, 収率: 75.5%) を得た。

【0109】NMR (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.26 (3H, d, J = 7 Hz), 1.32 (3H, d, J = 6 Hz), 2.2 (1H, m), 2.75 (1H, m), 3.2 ~ 3.4 (4H, m), 3.6 ~ 4.1 (3H, m), 4.1 ~ 4.3 (2H, m), 4.42 (1H, m), 4.22 (2H, br s), 4.24 (1H, d, J = 14 Hz), 4.50 (1H, d, J = 14 Hz), 7.52 (2H, br d, J = 8 Hz), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 8.21 (2H, d, J = 8 Hz), 8.22 (2H, d, J = 8 Hz)

1b)

【0110】

【化31】



4 - ニトロベンジル (1R, 5S, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 2 - [(2S, 4S) - N - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) - 2 - スルファモイルメチルピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート (117 mg, 0.16 mmol)、テトラヒドロフラン (5 ml)、0.1M リン酸緩衝液 (pH 7, 5 ml) の溶液に 10% パラジウム炭素 (60 mg) を加え、この溶液を水素気流中 1 時間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に有機溶媒を除去し、析出した不溶物を濾別した。水層を酢酸エチル (5 ml) で洗浄した後、再度濃縮した。濃縮液を逆層カラムクロマトグラフィー [YMC・GEL<sup>TM</sup> ODS-AQ120-S50, 50 ml; メタノール - 水 (1:9) で溶出] にて精製し、目的物を含む画分を濃縮、凍結乾燥して標記化合物 (33 mg, 収率: 47.5%) を得た。

【0111】IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1750, 159

0, 1390, 1330, 1290, 1260, 1140

NMR (D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 1.20 (3H, d, J = 7 Hz), 1.28 (3H, d, J = 6 Hz), 1.85 (1H, m), 2.9 (1H, m), 3.3 ~ 3.5 (3H, m), 3.6 ~ 3.8 (3H, m), 4.0 (1H, m), 4.1 ~ 4.3 (3H, m)

40 実施例 2

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (N - メチルスルファモイルメチル) ピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボ

酸

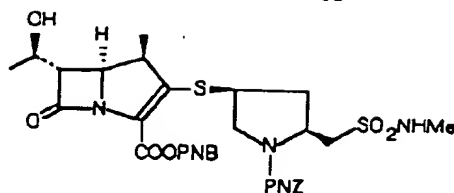
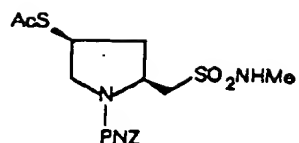
2a)

【0112】

【化32】

61

62



(2S, 4S) - 4 - アセチルチオ - 2 - (N - メチル  
スルファモイルメチル) - N - (4 - ニトロベンジルオ  
キシカルボニル) ピロリジン (637mg, 1.48mmol), 2N水酸化ナトリウム (0.75ml), 6  
N塩酸 (0.24ml), 4 - ニトロベンジル (1  
R, 5S, 6S) - 2 - ジフェノキシホスホリルオキシ  
- 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル  
- 1 - カルバペン - 2 - エム - 3 - カルボキシラート  
(877mg, 1.48mmol) およびN, N - ジイ  
ソプロピルエチルアミン (0.26ml, 1.48mmol) を用いて、実施例1a) と同様の反応を行い、4  
- ニトロベンジル (1R, 5S, 6S) - 6 -  
[(R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 1 - メチル - 2 -  
[(2S, 4S) - 2 - (N - メチルスルファモイルメ  
チル) - N - (4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) \*

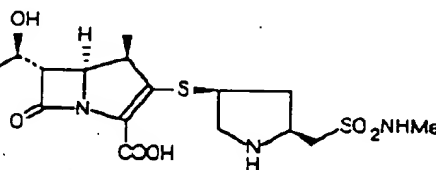
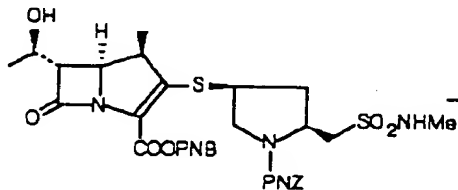
\* ピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバペン - 2 - エ  
ム - 3 - カルボキシラート (779mg, 収率: 71.  
8%) を得た。

10 【0113】 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28 (3  
H, m), 1.36 (3H, d, J = 5.94Hz),  
2.25 (1H, m), 2.70 ~ 2.83 (4H,  
m), 3.27 ~ 3.42 (4H, m), 3.76 ~  
4.43 (6H, m), 5.22 (3H, m), 5.5  
0 (1H, d, J = 14.04), 7.53 (2H,  
m), 7.65 (1H, d, J = 8.91Hz), 8.  
20 (4H, m)

2b)

【0114】

【化33】



上記反応で得られた化合物 (763mg, 1.04mmol) および10%パラジウム炭素 (380mg) を用  
いて、実施例1b) と同様の反応を行った。水層を逆相  
クロマトグラフィー [YMC・GEL™ ODS-AQ  
120-S50, 50ml; メタノール - 水 (1:  
9) で溶出] に付し、目的画分を凍結乾燥して標記化合  
物 (56.4mg, 収率: 13%) を得た。

【0115】 NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 1.17 (3H,  
d, J = 7.24Hz), 1.25 (3H, d, J =  
6.27Hz), 1.45 (1H, m), 2.53 ~  
2.71 (4H, m), 2.90 (1H, m), 3.2※

※0 ~ 3.56 (5H, m), 3.72 (1H, m),  
4.20 (2H, m)

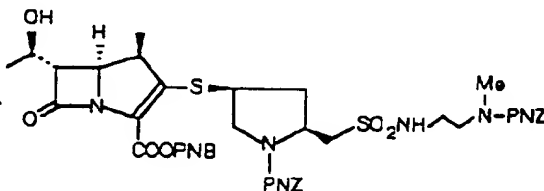
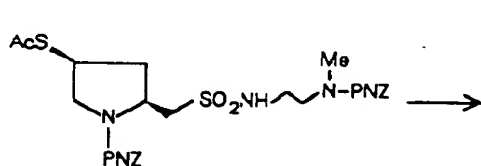
30 実施例3

(1R, 5S, 6S) - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシ  
エチル] - 1 - メチル - 2 - [(2S, 4S) - 2 -  
[N - [2 - (N - メチルアミノ) エチル] スルファモ  
イルメチル] ピロリジン - 4 - イルチオ] - 1 - カルバ  
ペン - 2 - エム - 3 - カルボン酸 塩酸塩

3a)

【0116】

【化34】



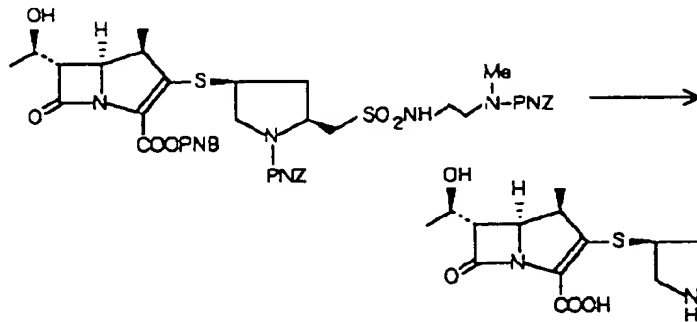
(2S, 4S) - 4 - アセチルチオ - 2 - [N - [2 -  
[N - メチル - N - (4 - ニトロベンジルオキシカルボ  
ニル) アミノ] エチル] スルファモイルメチル] - N -  
(4 - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン  
(1.03g, 1.60mmol), 2N水酸化ナトリ  
ウム (0.8ml), 6N塩酸 (0.27ml), 4 -

ニトロベンジル (1R, 5S, 6S) - 2 - ジフェノ  
キシホスホリルオキシ - 6 - [(R) - 1 - ヒドロキシ  
エチル] - 1 - メチル - 1 - カルバペン - 2 - エム - 3  
- カルボキシラート (954mg, 1.60mmol)  
およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.28  
ml, 1.60mmol) を用いて、実施例1a) と同

63

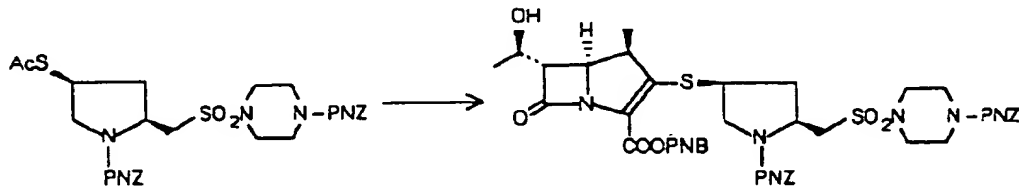
様の反応を行い、4-ニトロベンジル (1R, 5S, 6S) -6-[ (R) -1-ヒドロキエチル] -1-メチル-2-[ (2S, 4S) -2-[N-[2-(N-メチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) アミノ] エチル] スルファモイルメチル] -N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン-4-イルチオ] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシラート (914mg, 0.968mmol) を得た。

【0117】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (3 H, m), 1.34 (3H, d, J=6.21Hz), \*



上記反応で得られた化合物 (914mg, 0.968mmol) および10%パラジウム炭素 (500mg) を用いて、実施例1b)と同様の反応を行った後、水層を逆相クロマトグラフィー [YMC・GEL<sup>TM</sup> ODS-AQ120-S50, 50ml; メタノール-水 (1:4) で溶出] に付した。目的画分の溶出液のpHを1N塩酸で6.5に調節し、凍結乾燥して標記化合物 (186.5mg, 収率: 38.6%) を得た。

【0119】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08 (3 H, d, J=7.26Hz), 1.15 (3H, d, J=6.27Hz), 1.58 (1H, m), 2.70 (1H, m), 3.10~3.60 (11H, m), ※



(2S, 4S) -4-アセチルチオ-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) -2-[4-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) -1-ピペラジニルスルホニルメチル] ピロリジン (900mg, 1.35mmol), 2N水酸化ナトリウム (1.33ml), 6N塩酸 (0.44ml), 4-ニトロベンジル (1R, 5S, 6S) -2-ジフェノキシホスホリルオキシ-6-[ (R) -1-ヒドロキエチル] -1-メチル-1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシラート (792mg, 1.33mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.23ml, 1.33mmol) を

64

\* 2.20 (1H, m), 2.71 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.05~3.60 (9H, m), 3.76 (2H, m), 4.25 (3H, m), 5.20 (5H, m), 5.50 (1H, d, J=13.8Hz), 7.50 (4H, d, J=7.83Hz), 7.64 (2H, d, J=8.64), 8.19 (6H, m) 3b) 【0118】 【化35】

※ 3.70~3.80 (2H, m), 4.05~4.13 (2H, m)

#### 実施例4

(1R, 5S, 6S) -6-[ (R) -1-ヒドロキエチル] -1-メチル-2-[ (2S, 4S) -2-(1-ピペラジニルスルホニルメチル) ピロリジン-4-イルチオ] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボ

ン酸 塩酸塩 4a) 【0120】 【化36】

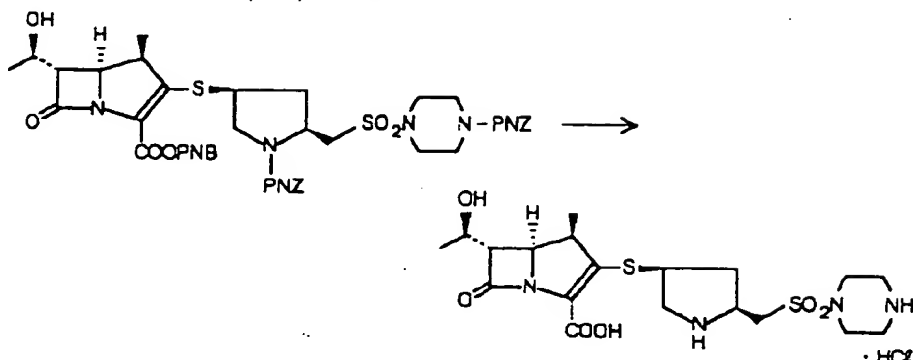
用いて、実施例1a)と同様の反応を行い、4-ニトロベンジル (1R, 5S, 6S) -6-[ (R) -1-ヒドロキエチル] -1-メチル-2-[ (2S, 4S) -N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) -2-[4-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) -1-ピペラジニルスルホニルメチル] ピロリジン-4-イルチオ] -1-カルバベン-2-エム-3-カルボキシラート (1.05g, 収率: 87.3%) を得た。

【0121】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28 (3 H, d, J=7.3Hz), 1.36 (3H, d, J=6.3Hz), 2.3 (1H, m), 2.7 (1H,

65

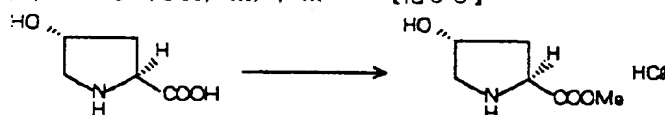
66

m), 3. 1~4. 0 (16H, m), 4. 3 (2H, \* 6 Hz)  
 m), 5. 2 (5H, m), 5. 5 (1H, d, J=1 4 b)  
 4 Hz), 7. 5 (2H, d, J=8. 6 Hz), 7. [0 1 2 2]  
 6 4 (2H, d, J=8. 6 Hz), 8. 2 2 (2H, [化 3 7]  
 d, J=8. 6 Hz), 8. 2 3 (4H, d, J=8. \*



上記反応で得られた化合物 (1. 05 g, 1. 17 mmol) および 10%パラジウム炭素 (500 mg) を用いて、実施例 1 b) と同様に反応を行った後、水層を逆相クロマトグラフィー [YMC・GEL<sup>TM</sup> ODS-A Q 120-S50, 50 ml; メタノール-水 (1:4) で溶出] に付した。溶出液の pH を 1 N 塩酸で 6.5 に調節し、凍結乾燥して標記化合物 (193 mg, 収率: 32%) を得た。

【0 1 2 3】NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 1. 21 (3H, d, J=6. 9 Hz), 1. 28 (3H, d, J=6. 6 Hz), 1. 7 (1H, m), 2. 8 (1H, m), ※



氷冷下、メタノール (170 ml) にアセチルクロリド (19 ml, 270 mmol) を滴下した溶液に、L-ヒドロキシプロリン (25 g, 190 mmol) を加え、この溶液を 7 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、ジエチルエーテル (340 ml) を加え、5℃でさらに 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテル-メタノール (2:1) の混液 (50 ml) で洗浄した後、窒素気流下、4 時間乾燥して L-ヒドロキシプロリン メチルエステル塩酸塩 (30. 6 ★40

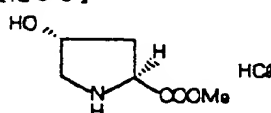
※ 3. 2~3. 8 (14H, m), 3. 9~4. 0 (2H, m), 4. 2~4. 3 (2H, m)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1750, 1600, 1390, 1330, 1310, 1150

参考例 1

(2S, 4S)-4-アセチルチオ-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-スルファモイルメチルピロリジン

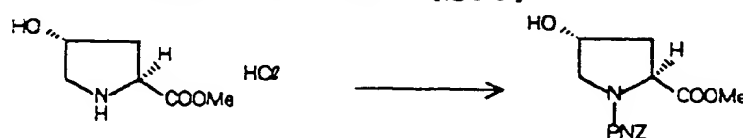
1 a)  
 【0 1 2 4】  
 【化 3 8】



★4 g, 収率: 89%) を得た。

【0 1 2 5】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2. 14 (2H, m), 3. 1 (1H, d, J=12 Hz), 3. 4 (1H, dd, J=4 & 12 Hz), 3. 82 (3H, s), 4. 48 (2H, m), 5. 66 (1H, br s), 9. 9 (2H, br s)

1 b)  
 【0 1 2 6】  
 【化 3 9】



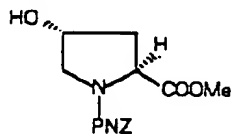
上記反応で得られた化合物 (27. 2 g, 0. 15 mol) のクロロホルム (500 ml) 懸濁液に、トリエチルアミン (50. 0 ml, 0. 36 mol) を加え溶解させた。この中に 4, 6-ジメチル-2-(4-ニトロベンジルオキシカルボニルチオ) ピリミジン (40. 7

g, 0. 13 mol) を加え室温で 12 時間攪拌した。反応液を水 (200 ml), 0. 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (400 ml), 飽和食塩水 (200 ml) で順次洗浄後、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel<sup>TM</sup> C

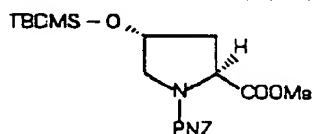
67

-300; 酢酸エチルで溶出)で精製して、(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)プロリン メチルエステル (34.5 g, 収率: 70.9%) を油状物として得た。

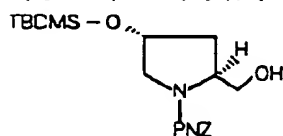
【0127】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90~2.45 (2H, m), 3.60~3.90 (2H, m), 3.66 および 3.76 (3H, それぞれ s), 4.5\*



上記反応で得られた化合物 (48.2 g, 0.15 mol) およびイミダゾール (20.2 g, 0.30 mol) のN, N-ジメチルホルムアミド (480 ml) 溶液に、室温でtert-ブチルジメチルシリルクロリド (26.9 g, 0.18 mol) を加え、この溶液を同温度で1.5時間攪拌した。反応液を飽和重曹水 (200 ml) 中に注ぎ、酢酸エチル (500 ml) で抽出した。有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [Wakogel C-300; 酢酸エチル-ヘキサン (1:3) で溶出] で精製して、(2S, 4R)-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-N-(4-ニトロベンジルオキシカル\*



上記反応で得られた化合物 (50.8 g, 0.11 mol) のテトラヒドロフラン (508 ml) 溶液に水素化ほう素ナトリウム (10.5 g, 0.28 mol) と塩化リチウム (11.7 g, 0.28 mol) を加え、この溶液を室温で30分間攪拌した。この溶液にエタノール (1.02 l) を加えた後、反応液を50℃に加熱し、3時間攪拌した。反応液を室温までに放冷し、酢酸 (17 ml) を加えた後、減圧下で溶媒の大部分を留去した。残渣に酢酸エチル (1 l) を加え、飽和重曹水 (500 ml) で洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、その濾液を濃縮した。油状残渣を5℃で一晩放置すると固化した。結晶をジエチルエーテル-ヘキサン (1:10) で洗浄し、濾取し、乾燥して (2S, 4R)-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-ヒドロキシメチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカル\*



上記反応で得られた化合物 (11.04 g, 26.89 mmol)、トリエチルアミン (4.13 ml, 29.

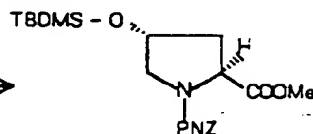
68

\*6 (1H, m), 5.24 および 5.26 (2H, AB q, J<sub>AB</sub> = 12 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 40 Hz および s), 7.46 および 7.52 (2H, それぞれ d, J = 8 Hz), 8.24 (2H, d, J = 8 Hz)

1c)

【0128】

【化40】



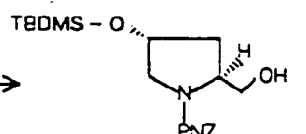
※ボニル)プロリン メチルエステル (61.7 g, 収率: 95%) を油状物として得た。

【0129】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.06 (6H, s), 0.86 (9H, s), 2.0~2.4 (2H, m), 3.40~3.80 (2H, m), 3.66 および 3.78 (3H, それぞれ s), 4.46 (2H, m), 5.20 (2H, m), 7.50 (2H, m), 8.24 (2H, d, J = 8 Hz)

1d)

【0130】

【化41】



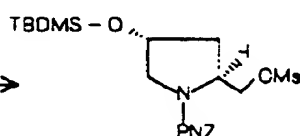
30★ボニル)ピロリジンの結晶 (38.2 g, 収率: 80%) を得た。

【0131】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.04 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.60~1.30 (1H, m), 1.90~2.10 (1H, m), 3.50 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.36 (1H, m), 5.28 (2H, AB q, J<sub>AB</sub> = 14 Hz, Δν<sub>AB</sub> = 20 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8 Hz), 8.24 (2H, d, J = 8 Hz)

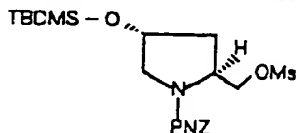
1e)

【0132】

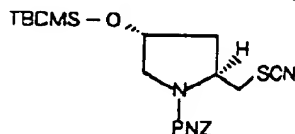
【化42】



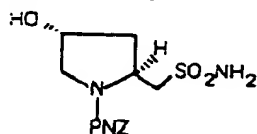
58mmol)の塩化メチレン(110ml)溶液に、氷冷下メタンスルホニルクロリド(2.18ml, 28.23mmol)を滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水および飽和食塩水で順次洗浄、脱水、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[Wakogel<sup>TM</sup> C-300, 160ml; 酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出]にて精製し、油状の(2S, 4R)-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-2-メシロキシメチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(13.1g, 収率:100%)を得\*



上記反応で得られた化合物(13.1g, 26.8mmol)、チオシアン酸カリウム(13.07g, 134mmol)、よう化ナトリウム(8.06g, 53.6mmol)のアセトン(290ml)溶液を20時間加熱攪拌した。減圧下に濃縮した後、酢酸エチル(200ml)を加え、水および飽和食塩水で順次洗浄、脱水、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー[Wakogel<sup>TM</sup> C-300, 160ml; 酢酸エチル-ヘキサン(1:4)で溶出]にて精製し、結晶状の(2S, 4R)-4-tert-ブチルジメチルシロキシ-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-チオシアノメチルピロリジン(9.93g, 収率:81.8%)を得た。



上記反応で得られた化合物(3g, 6.64mmol)、酢酸(30ml)および水(10ml)の溶液に攪拌下、20℃で塩素ガスを2時間吹き込んだ後、空気を10分間吹き込んだ。反応液に酢酸エチル(100ml)を加え、水および飽和食塩水で順次洗浄、脱水、濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、氷冷下濃アンモニア水(3ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、塩化メチレン(10ml)を加えて析出物を濾取し、(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-スルファモイルメチルピロリジン(700mg, 収率:29.3%)を得た。

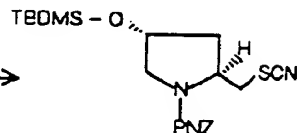


\*た。

【0133】NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.05(3H, s), 0.06(3H, s), 0.84(9H, s), 2.1(2H, m), 2.98(3H, s), 3.5(2H, m), 4.2~4.7(4H, m), 5.25(2H, br s), 7.52(2H, br d, J=8Hz), 8.24(2H, d, J=8Hz) 1f)

【0134】

【化43】

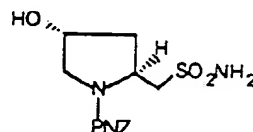


※g, 収率:81.8%)を得た。

【0135】IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 2160, 1700, 1520, 1350, 1110 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.06(3H, s), 0.07(3H, s), 0.85(9H, s), 2.1(2H, m), 3.2(1H, dd, J=2&14Hz), 3.4~3.8(3H, m), 4.45(2H, m), 6.2~6.4(2H, m), 7.54(2H, br d, J=8Hz), 8.24(2H, d, J=8Hz) 1g)

【0136】

【化44】

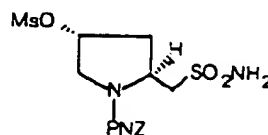


【0137】IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 1690, 1520, 1430, 1410, 1350, 1310, 1200, 1140

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.1(2H, m), 3.1(1H, m), 3.3~3.8(3H, m), 4.04(3H, s), 4.1~4.3(2H, m), 5.24(2H, br s), 7.64(2H, br d, J=8Hz), 8.24(2H, d, J=8Hz) 1h)

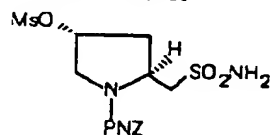
【0138】

【化45】



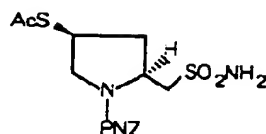
71

上記反応で得られた化合物 (740mg, 2.06mmol)、トリエチルアミン (0.43ml, 3.09mmol)、テトラヒドロフラン (7.4ml) の溶液に、氷冷下メタンスルホニルクロリド (0.17ml, 2.16mmol) を加え、同温度で30分間攪拌した。析出物を濾別し、濾液を濃縮して、(2S, 4R)-4-メシルオキシ-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-スルファモイルメチルピロリジン (900mg, 収率: 100%) を得た。



\*

\*【0139】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.35 (2H, m), 3~3.8 (4H, m), 3.26 (3H, s), 4.2 (1H, m), 5.3 (3H, br s), 7.05 (2H, br s), 7.62 (2H, br d, J=8Hz), 8.22 (2H, d, J=8Hz)  
1i)  
【0140】  
【化46】



炭酸カリウム (427mg, 3.09mmol)、ジメチルホルムアミド (7ml) の溶液に、氷冷下チオ酢酸 (0.22ml, 3.09mmol)、よう化ナトリウム (309mg, 2.06mmol) および (2S, 4R)-4-メシルオキシ-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-スルファモイルメチルピロリジン (900mg, 2.06mmol) のジメチルホルムアミド (2ml) 溶液を順次加え、60℃で5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (100ml) を加え、水および飽和食塩水で順次洗浄、脱水、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー [Wakogel<sup>TM</sup> C-300, 40ml; 酢酸エチル-ヘキサン (2:1) で溶出] にて精製し、標記化合物の (2S, 4S)-4-アセチルチオ-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-スルファモイルメチルピロリジン (90mg, 収率: 10.5%) を得た。

20

※ロリジン (90mg, 収率: 10.5%) を得た。

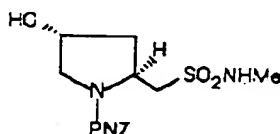
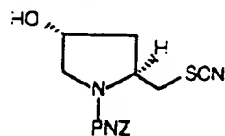
【0141】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.1 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.72 (1H, m), 3.2~3.4 (2H, m), 3.6~4.2 (3H, m), 4.46 (1H, m), 5.1 (2H, s), 5.22 (2H, s), 7.51 (2H, d, J=8Hz), 8.24 (2H, d, J=8Hz)

参考例2

(2S, 4S)-4-アセチルチオ-2-(N-メチルスルファモイルメチル)-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン  
2a)

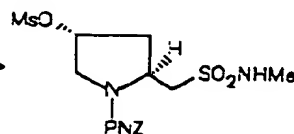
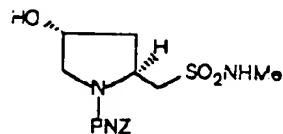
【0142】

【化47】



(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-チオシアノメチルピロリジン (3.37g, 10.0mmol)、メチルアミン (2.33g, 75mmol) を用いて、参考例1g) と同様の反応を行い、(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(N-メチルスルファモイルメチル)-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン (1.19g, 収率: 31.9%) を得た。

【0143】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.17 (1★



★H, m), 2.38 (1H, m), 2.80 (3H, d, J=4.86Hz), 3.00~3.90 (4H, m), 4.15~4.60 (2H, m), 4.38 (1H, s), 5.22 (2H, s), 7.50 (2H, d, J=8.64Hz), 8.20 (2H, d, J=8.64Hz)

2b)

【0144】

【化48】

上記の反応で得られた化合物 (1.18g, 3.15mmol)、トリエチルアミン (0.478

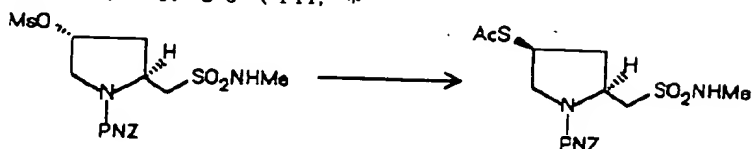
mol)、メタンスルホニルクロリド (0.444g,

3.88mmol)、トリエチルアミン (0.478g, 4.73mmol) を用いて、参考例1h) と同様

73

の反応を行い、(2S, 4R) - 4-メタンスルホニル  
オキシ-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)  
-2-チオシアノメチルピロリジン (820mg, 収  
率: 57.8%) を得た。

【0145】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.40 (1  
H, m), 2.63~2.82 (4H, m), 3.05  
~3.20 (4H, m), 3.30~4.30 (4H, \*



上記の反応で得られた化合物 (820mg, 1.82m  
mol)、チオ酢酸カリウム (620mg, 5.43m  
mol) およびよう化ナトリウム (268mg, 1.7  
9mmol) を用いて、参考例1)と同様の反応を行  
い、(2S, 4S) - 4-アセチルチオ-2- (N-メ  
チルスルファモイルメチル) -N-(4-ニトロベンジ  
ルオキシカルボニル)ピロリジン (636.7mg, 収  
率: 81.1%) を得た。

【0147】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.10 (1  
H, m), 2.35 (3H, s), 2.70~2.84  
(4H, m), 3.10~3.35 (2H, m), 3.  
81~4.52 (4H, m), 5.22 (2H, s),  
7.50 (2H, d, J=8.10Hz), 8.22  
(2H, d, J=8.91Hz)

## 参考例3

(2S, 4S) - 4-アセチルチオ-2- [N-[2-  
[N-メチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボ  
ニル)]エチル]スルファモイルメチル]-N-(4-  
ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン

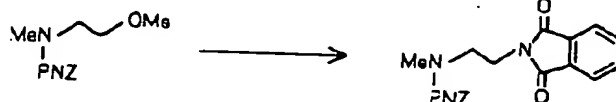
3a)

【0148】

【化50】



4,6-ジメチル-2-(4-ニトロベンジルオキシカル  
ボニルチオ)ピリミジン (14.23g, 44.28  
mmol) の酢酸エチル (100ml) 溶液に、N-メ  
チルアミノエタノール (3.32g, 44.28mmol) の酢酸エチル (100ml) 溶液を室温下で滴下し  
た。同温で1時間攪拌した後、析出結晶を濾別し、濾液  
を水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗  
浄、無水硫酸ナトリウムで脱水、濃縮した。結晶残渣を※



上記反応で得られた化合物 (13.29g, 40mmol)、フタルイミドカリウム (11.11g, 60mmol)

74

\*m), 5.25 (3H, s), 7.50 (2H, d, J  
=8.10Hz), 8.23 (2H, d, J=8.64  
Hz)

2c)

【0146】

【化49】

※塩化メチレン-n-ヘプタンで洗浄し、2-[N-メチ  
ル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)アミ  
ノエタノール (11.09g, 収率: 98%) を得た。

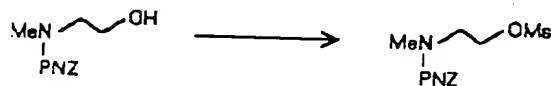
【0149】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.04 (3  
H, s), 3.50 (2H, t, J=5.28Hz),  
3.80 (2H, s), 5.23 (2H, s), 7.5  
2 (2H, d, J=8.9Hz), 8.23 (2H,  
d, J=8.6Hz)

20

3b)

【0150】

【化51】



上記反応で得られた化合物 (11.0g, 44.3mmol)、トリエチルアミン (6.63ml) の塩化メチ  
レン (100ml) 溶液に、氷冷下、メタンスルホニル  
クロリド (3.52ml) を滴下した。同温で30分間  
攪拌した後、反応液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水で  
洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水、濃縮した。結晶  
残渣を塩化メチレン-イソプロピルエーテルで洗浄し、  
2-メタンスルホニルオキシ-1-[N-メチル-N-(4-  
ニトロベンジルオキシカルボニル)アミノ]エタ  
ン (13.42g, 収率: 93.3%) を得た。

【0151】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.04 (6  
H, m), 3.65 (2H, m), 4.38 (2H,  
m), 5.24 (2H, s), 7.52 (2H, d, J  
=8.56Hz), 8.23 (2H, d, J=8.91  
Hz)

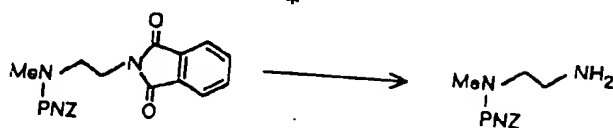
3c)

【0152】

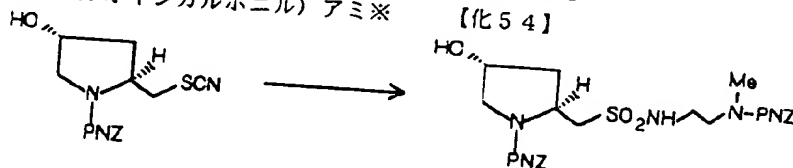
【化52】



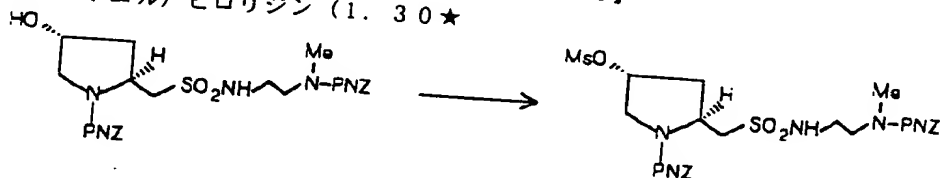
o l)、よう化ナトリウム (1. 20 g, 8 mmol) のDMSO (300 ml) 溶液を60℃で2時間加熱攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、この溶液をチオ硫酸ナトリウム水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水、濃縮し、析出結晶をn-ヘプタンで洗浄し、N-[2-[N-メチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) アミノ] エチル] フタルイミド (9. 57 g, 収率: 62. 5%) を得た。



上記反応で得られた化合物 (5. 75 g, 15 mmol)、ヒドラジン・1水和物 (1. 82 ml, 37. 5 mmol) のメタノール-テトラヒドロフラン (1: 1; 200 ml) 溶液を室温で1. 5時間攪拌した後、更にヒドラジン・1水和物 (0. 73 ml, 15 mmol) を加え、60℃で3時間攪拌した。析出結晶を濾別し、濾液を濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、この溶液を8%アンモニア水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水、濃縮し、油状の2-[N-メチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) アミノ]



(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-チオシアノメチルピロリジン (3. 37 g, 10 mmol)、2-[N-メチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) アミノ] エチルアミン (2. 53 g, 10 mmol) およびトリエチルアミン (2. 79 ml, 20 mmol) を用いて、参考例1 g) と同様の反応を行い、(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[N-[2-[N-メチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) アミノ] エチル] スルファモイルメチル]-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (1. 30 g)



上記反応で得られた化合物 (1. 30 g, 2. 23 mmol)、メタンスルホンクロリド (0. 21 ml, 2. 68 mmol) およびトリエチルアミン (0. 47 ml, 3. 35 mmol) を用いて、参考例1 h) と同様の反応を行い、(2S, 4R)-4-メタンスルホニル-2-[N-[2-[N-メチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) アミノ] エチル] スルファモイルメチル]-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (1. 45 g, 収率: 98. 3%)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2. 37 (1H, m), 2. 70 (1H, m), 3. 02~3. 07 (6H, d),

\* [0153] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3. 01 (2H, s), 3. 62 (2H, m), 3. 86 (2H, m), 5. 05 (2H, m), 7. 37 (2H, d, J=8. 37 Hz), 7. 73 (2H, m), 8. 10 (2H, m) 3d) [0154] [化53]

※ノ] エチルアミン (3. 23 g, 収率: 85%) を得た。

[0155] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2. 86 (2H, t, J=6. 62 Hz), 2. 97 (3H, s), 3. 35 (2H, t, J=6. 35 Hz), 5. 20 (2H, s), 7. 50 (2H, d, J=8. 64 Hz), 8. 20 (2H, d, J=8. 64 Hz) 3e)

[0156] [化54]

★g, 収率: 22. 3%) を得た。

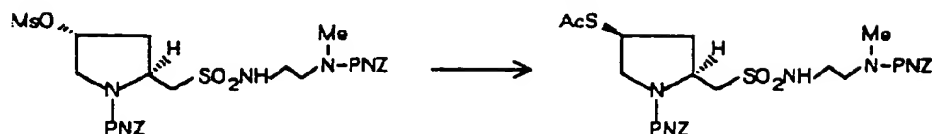
[0157] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2. 10 (1H, m), 2. 37 (1H, m), 3. 00 (3H, s), 3. 30~3. 90 (7H, m), 4. 34~4. 44 (2H, m), 5. 20 (5H, m), 7. 47 (2H, d, J=7. 56 Hz), 8. 17 (2H, d, J=8. 10 Hz) 3f)

[0158] [化55]

77

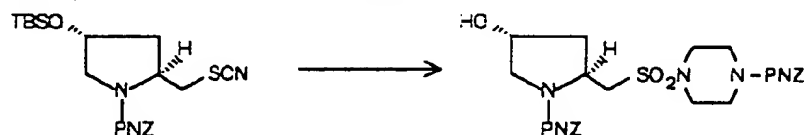
78

3. 33~3. 83 (6H, m), 4. 05~4. 39 (3H, m), 5. 23 (5H, s), 7. 50 (4H, m), 8. 21 (4H, d, J=8. 37 Hz) \* [0159]  
 \* [化56]

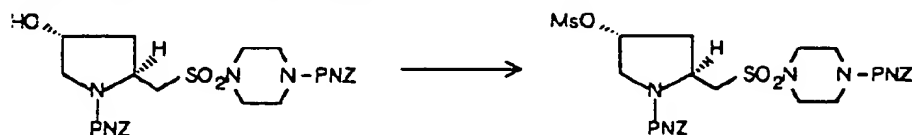


上記反応で得られた化合物 (1. 45 g, 2. 18 mmol)、チオ酢酸カリウム (750 mg, 6. 54 mmol) およびよう化ナトリウム (327 mg, 2. 18 mmol) を用いて、参考例 1 i) と同様の反応を行い、(2S, 4R)-4-アセチルチオ-2-[N-[2-[N-メチル-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)アミノ]エチル]スルファモイルメチル]-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピロリジン (1. 11 g, 収率: 79. 4%) を得た。

[0160] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2. 10 (1H, m), 2. 35 (3H, s), 2. 70 (1H, m), 3. 02 (3H, s), 3. 09~3. 52 (6H, m)



(2S, 4R)-4-tert-ブチルジメチルシロキシー-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-チオシアノメチルピロリジン (4 g, 8. 86 mmol)、N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)ピペラジン (2. 35 g, 8. 86 mmol) およびトリエチルアミン (2. 47 ml, 17. 7 mmol) を用いて、参考例 1 g) と同様の反応を行い、(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[4-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル]スルホニルメチル]ピロリジン (1. 33 g, 収率: 24. 7%) を得た。★



上記反応で得られた化合物 (1. 33 g, 2. 19 mmol)、メタンスルホニルクロリド (0. 36 ml, 4. 66 mmol) およびトリエチルアミン (0. 72 ml, 5. 16 mmol) を用いて、参考例 1 h) と同様の反応を行い、(2S, 4R)-4-メタンスルホニルオキシ-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[4-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル]スルホニルメチル]ピロリジン (1. 08 g, 収率: 72%) を得た。

※H, m), 3. 79~4. 28 (3H, m), 5. 21 (5H, m), 7. 52 (4H, d, J=7. 6 Hz), 8. 20 (4H, m)

参考例 4

(2S, 4S)-4-アセチルチオ-N-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-2-[4-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル]スルホニルメチル]ピロリジン

4 a)

[0161]

[化57]

★[0162] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2. 25 (1H, m), 2. 4 (1H, m), 3. 0 (1H, m), 3. 3 (4H, br s), 3. 4~3. 7 (6H, m), 3. 85 (1H, d, J=12 Hz), 4. 35 (1H, m), 4. 5 (1H, m), 5. 2 (4H, s), 7. 51 (4H, d, J=8. 9 Hz), 8. 23 (2H, d, J=8. 9 Hz), 8. 35 (2H, d, J=8. 9 Hz)

4 b)

[0163]

[化58]

[0164] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2. 4 (1H, m), 2. 7 (1H, m), 3. 05 (3H, s), 3. 1 (1H, m), 3. 3 (4H, br s), 3. 5~3. 8 (6H, m), 4. 05 (1H, d, J=12. 9 Hz), 4. 4 (1H, m), 5. 24 (5H, s), 7. 51 (4H, d, J=8. 9 Hz), 8. 24 (4H, d, J=8. 9 Hz)

4 c)

50 [0165]

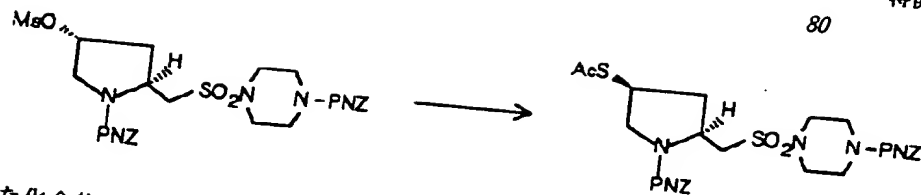
【化59】

79

(41)

特開平5-78360

80



上記反応で得られた化合物 (1.08g, 1.58mmol)、チオ酢酸カリウム (460mg, 4mmol) およびよう化ナトリウム (233mg, 1.55mmol) を用いて、参考例1 i) と同様の反応を行い、(2S, 4S)-4-アセチルチオ-N-(4-ニトロベンジロキシカルボニル)-2-[4-(4-ニトロベンジロキシカルボニル)-1-ピペラジニルスルホニルメチル]ピロリジン (900mg, 収率: 85.8%) を得た。

【0166】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.2 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.7 (1H, m),

3.0~3.2 (2H, m), 3.3 (4H, m), 3.6 (4H, m), 3.8~4.1 (3H, m), 4.25 (1H, m), 5.21 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.5 (4H, d, J=8Hz), 8.2 (4H, d, J=8Hz) 【0167】

【発明の効果】本発明の化合物は、文献未記載の新規化合物であり、感受性・耐性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対する強い抗菌力、β-ラクタマーゼおよびDHP-Iに対する優れた安定性を有するので、抗菌剤として有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 牛嶋 良輔

愛知県岡崎市上六名3丁目9番地1 萬有製薬株式会社岡崎研究所内